AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK BASEL
Direktor: Prof. Dr. Theo Koller
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. med. O. Käser, Oberarzt

Die Ergebnisse der Therapie mit Sexualhormonen bei gynaekologischen Affektionen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von
Jean Berger
Biel (Bern)

BUCHDRUCKEREI BRIN AG. - BASEL 1949

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Th. Koller

Tag der Promotion: 20. Dezember 1948

AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK BASEL

Direktor: Prof. Dr. Theo Koller

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. med. O. Käser, Oberarzt

Die Ergebnisse der Therapie mit Sexualhormonen bei gynaekologischen Affektionen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von

Jean Berger

Biel (Bern)

BUCHDRUCKEREI BRIN AG. - BASEL 1949

Meinem verehrten Vater zum Andenken,
meiner lb. Mutter in Dankbarkeit und
Liebe gewidmet.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Die Sexualhormone

A. Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens und der Placenta

B. Die oestrogenen Hormone

C. Das Corpus Luteum Hormon

D. Das androgene Hormon

III. Ergebnisse der Sexualhormonbehandlung in der Gynaekologie

1. Die Endometritis post Partum et Abortum

2. Die glandulaer-cystische Hyperplasie

3. Abortus Imminens und habitueller Abort

4. Pruritus Vulvae

IV. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Die therapeutische Verwendung der Sexualhormone hat in den letzten Jahren eine starke Ausdehnung erfahren. Dies nicht nur in der Gynaekologie, sondern auch in der inneren Medizin, Chirurgie und anderen medizinischen Spezialgebieten. So wurden am Anfang der Hormontherapie vor allem endokrine Insuffizienzzustände mit den entsprechenden Hormonen behandelt. Heute ist man dazu übergegangen, Sexualhormone auch bei andern Erkrankungen, die nicht oder nur indirekte Ausfallserscheinungen sind, wie Gefässtörungen, Durchblutungsstörungen, postklimakterische Arthronosen, Hautkrankheiten und in der Chirurgie auch bei Frakturen anzuwenden. In der Gynaekologie und Geburtshilfe ist die Therapie mit Sexualhormonen aber gleichsam zu einem Allgemeingut geworden. Welche Bedeutung dieser Behandlung in der Gynaekologie heute zukommt, beweist die Tatsache, dass ca. 11% aller ins Frauenspital eingewiesenen Patientinnen auch mit Sexualhormonen behandelt wurden. Diese Zahl ist zudem im Wachsen begriffen, wie untenstehende Tabelle zeigt:

	1945	*1946*	*1947*
Zahl der gynaekologischen Fälle	*1953*	*2062*	*1946*
Zahl der hormonbehandelten Fälle	*185*	*264*	*245*
Zahl der hormonbehandelten Fälle in %	*9,5*	*13*	*13,5*

Die Beurteilung der Resultate ist zur Zeit eine noch recht verschiedene. Dies hängt in weitem Masse von der Indikationsstellung, der Dosierung und zeitlichen Verabreichung der Hormone ab, Faktoren, die von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Im Laufe der Jahre erfuhr natürlich die hormonale Behandlung verschiedene Umänderungen, jeweils entsprechend den neuzeitlichen Erkenntnissen. So müssen wir vor der Behandlung mit Sexualhormonen nach **Koller** *genau unterscheiden zwischen genitalen Störungen und extragenitalen Erkrankungen, die wir als Folgezustände der Keimdrüsenhormone auffassen.*

Als allgemeine Leitlinien der Hormontherapie sind hier die von **Koller** *aufgestellten wiedergegeben:*

Die Anwendungsweise bei den extragenitalen hormonalen Erkrankungen bei Frauen ohne Zyklus (grösste Gruppe: die psychischen, neuralen, zirkulatorischen, trophischen, arthritischen und übrigen vegetativen Ausfallserscheinungen) hat lediglich darauf Rücksicht zu nehmen, dass nicht durch grosse Mengen und zu lange Behandlung eine Schädigung eintritt. Wir denken vor allem an das Kleinkind und junge Mädchen, bei denen das Einspielen der Sexualhormone in das gesamte vegetative System empfindlich gestört werden kann. Bei der Frau in der Klimax treten oft wieder Blutungen auf, deren Ursache die Hormontherapie ist. Da diese ebensosehr durch ein Neoplasma bedingt sein können, muss jeweils eine Abrasio vorgenommen werden. Meist ist es möglich, diese schädlichen Auswirkungen zu vermeiden.

Die Anwendungsweise bei den genitalen Störungen, vor oder nach der Zeit der Geschlechtsreife, hat ebenfalls nach den beschriebenen Richtlinien zu erfolgen.

In der Schwangerschaft ist bis heute das hauptsächlichste Anwendungsgebiet der Hormontherapie der drohende und habituelle Abort oder die Stillstellung des Uterus bei Placenta praevia oder tiefem Sitz der Placenta in den letzten Wochen der Schwangerschaft, um den natürlichen Termin trotz geringen Blutungen möglichst erreichen zu können. Hier kommt nur das Gelbkörperhormon in Frage.

Das Follikelhormon kommt dagegen vor allem bei Laktationshemmung und der Behandlung der Endometritis post partum et abortum zur Anwendung.

Bei der Frau in geschlechtsfähigem Alter ist bei jeder Anwendung der Keimdrüsenhormone die Zyklusphase zu berücksichtigen.

Bei der Übernahme eines Erkrankungsfalles werden wir nach **Koller** *systematisch wie folgt vorgehen müssen:*

1. *Der Arzt, der die Hormontherapie anwendet, hat die hierzu geeigneten Fälle auszusuchen und die Hormonbehandlung in die nach dem Allgemeinstatus für notwendig erachtete übrige Behandlung einzugliedern.*
2. *Genaue Anamnese und Allgemeinstatus.*
3. *Aufnahme einer sorgfältigen Blutungskurve und genaueste Nachführung aller während der Beobachtung und der Behandlung*

eingetretenen Blutungen. Es kann vorteilhaft sein, mit der speziellen Hormontherapie erst nach mehrwöchiger Abklärung des Blutungstypus zu beginnen.

4. *Erhebung pathologisch-anatomisch erfassbarer Änderungen (Lokalbefund, Probeexcisionen, Abrasio zur Ausschliessung nicht hormonaler Ursachen, benigne und maligne Tumoren).*

5. *Genaue Beobachtung von Störungen der inneren Sekretion und des vegetativen Funktionssystems, der vegetativen Dystonien, der ergotropen und trophotropen Hypo- und Hypertonien.*

Auf Grund der obigen 5 Punkte soll die Untersuchung aufgebaut sein. Wir werden hieraus die Fälle in folgende Behandlungsgruppen einteilen können:

a) Fälle, die nach alllgemein medizinischen oder chirurgischen Prinzipien anzugehen sind.

b) Fälle, die sowohl allgemein medizinisch oder chirurgisch und zusätzlich hormonal anzugehen sind, besonders im Sinne einer nachfolgenden Hormonbehandlung.

c) Fälle, die vor allem hormonal zu behandeln sind, zusätzlich aber auch einer intern-medizinischen, chirurgischen oder psychotherapeutischen Behandlung bedürfen.

d) Fälle, die nur hormonal zu behandeln sind.

Es hat sich erwiesen, dass die zweite Gruppe die häufigste ist, während die vierte am seltensten vorkommt (Koller).

Im folgenden werden die Ergebnisse und Erfahrungen der Sexualhormonbehandlung, die in den letzten drei Jahren in der Basler Frauenklinik bei einigen gynaekologischen Affektionen gemacht wurden, zusammengestellt. Aus der Fülle der hormonalen Indikationsgebiete in der Gynaekologie besprechen wir in dieser Arbeit nur eine Reihe uns besonders interessierender Erkrankungen. Es gehören dazu die Endometritis post abortum et post partum, die glandulaer-cystische Hyperplasie, der Abortus imminens und der Pruritus vulvae.

II. Die Sexualhormone, ihre Wirkungen und therapeutischen Anwendungen.

Die Hormone, die in der Gynaekologie zur Zeit am meisten gebraucht werden, sind folgende:

A. Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens und der Placenta (g. H.).
B. Die oestrogenen Hormone (FH)
C. Das Corpus-luteum Hormon (ClH)
D. Das männliche Sexualhormon (androgenes Hormon, a. H.)

Im folgenden sollen die Wirkungen, die Indikationen und therapeutischen Verwendungen dieser Hormone kurz besprochen werden.

A. Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens und der Placenta.

Diese Hormone sind — wie wir später sehen werden — von allergrösster Bedeutung. Nach dem heutigen Stand der Forschung können wir, nach *Hamburger*, u. a. folgende gonadotrope Wirkstoffe (g. H.) unterscheiden:

1. Die hypophysär gebildeten gonadotropen Hormone, welche nach *Aschheim* und *Zondek* follikelreifende und luteinisierende Eigenschaften besitzen. Die Bezeichnung für diese Wirkstoffe lautet: gonadotrope Hypophysenvorderlappenhormone. Man unterscheidet zwei Fraktionen, nämlich den Follikelreifungsfaktor (FSF) und den Luteinisierungsfaktor (LF). Mit dem FSF sollen nach *Joël* die Wirkstoffe, die in Körperflüssigkeiten von Kastraten und Frauen in der Menopause vorkommen, identisch sein.
2. Die placentogen gebildeten gonadotropen Hormone. Diese g. H. kommen im Blut, Harn und Placenta von Schwangeren, bei Chorionepitheliom und gewissen Hodentumoren vor. Sie werden von den meisten Autoren als einheitlicher Stoff anerkannt. Dieser ist an das Vorhandensein lebenden Choriongewebes gebunden. Er wird Choriongonadotropin (Ch-g) genannt.

Vorkommen der hypophysären g. H.

Über den Gehalt der Hypophysen an g. H., bezüglich Alter, Geschlecht und Kastration, sei auf die entsprechende Literatur verwiesen (Clark, Smith, Engle, Fevold, u. a.). Im Harn kommen die hypophysären gonadotropen Wirkstoffe in verschiedenen Lebensphasen vor. *Soecken*, u. a. fanden, dass die Ausscheidung der g. H. bis zur Pubertät eine recht geringe ist. Was die Ausscheidung dieser Wirkstoffe während des Cyclus anbelangt, wurde von *D'Amour, Funk*, u. a. berichtet, dass dieselbe um die Zeit zwischen dem 12. bis 16. Tag (zusammenfallend mit der Ovulation) höchste Werte annimmt. Zur Vollständigkeit sei noch erwähnt, dass einige Autoren (Erhardt, Wirz, u. a.) bei verschiedenen Formen von Amenorrhoen und Oligomenorrhoen, also bei Ovarialunterfunktionen, erhöhte g. H.-Ausscheidungswerte fanden. Ferner stellte *Zondek* erhöhte Ausscheidungswerte, vor allem des FSF, bei Genitalcarcinom fest.

Vorkommen der placentogenen g. H. (Choriongonadotropin, Ch-G).

Wie bereits in der Einleitung über die g. H. bemerkt wurde, werden heute von den meisten Autoren die Placenta, resp. die Chorionzotten als Bildungsstätte des Ch-g angesehen. Besonders war es *Philipp*, der durch verschiedene Untersuchungen, auf die hier nicht eingegangen werden soll, den Schluss zog, dass die Placenta Bildungsort des Ch-g ist. Eine Stütze seiner Anschauung erblickte *Philipp* in der erhöhten Ausscheidung des Ch-g bei Blasenmole und Chorionepitheliom. In einer Arbeit (1936) konnten *Philipp* und *Huber* zeigen, dass die Decidua gravider Frauen eine positive Aschheim-Zondek-Reaktion ergeben. Diese Annahme wurde später von anderen Autoren, so *Kido* und *Zondek*, bestätigt. Auch im Blut gravider Frauen wurde Ch-g festgestellt. In diesem Zusammenhang sei die Arbeit von *Fosco* unter der Leitung von *Koller* erwähnt. Ferner berichten *Zondek*, u. a. über eine ungleichmässige Verteilung dieser Hormone in den Körperflüssigkeiten. Erhöhte Werte von Ch-g sollen im Blut und Harn bei Schwangerschaftstoxicosen, bei Hydrops foetus et placentae vorkommen (Smith, u. a.).

Nach all den Untersuchungen nehmen *Joël*, u. a. an, dass nachweisbare Ch-g-Werte bald nach der Eiimplantation auftreten und dass deren Produktion höchstwahrscheinlich durch Chorionzellen bewirkt wird.

Wirkungen der hypophysären g. H.

Durch Zufuhr dieser Hormone werden sowohl morphologische wie auch funktionelle Veränderungen am Genitalapparat erzeugt. *Beclère* nimmt zwei Hauptfunktionen an, nämlich die Umwandlung des unreifen Tieres in ein reifes und die Steuerung der gesamten Genitalfunktion beim reifen Tiere. *Aschheim, Zondek,* u. a. stellten experimentell fest, dass durch hypophysäre g. H. die geschlechtliche Umwandlung während der Pubertät bedingt wird. Eine mit g. H. behandelte unreife Maus zeigt innerhalb 4—5 Tagen folgende Umwandlungen:

Öffnung der Vagina (bereits nach 100 Stunden)
Vergrösserung des Gewichts und Volumens des Uterus
Keratinisierung der Vaginalzellen
Entwicklung und Reifung der Primordialfollikel
Bildung der Corpora lutea
Blutpunkte in der Nähe der Follikel (Zeichen einer besonders starken Wirkung der g. H.).

Die Beziehungen zwischen der Hypophyse und den Ovarien stellt man sich heute nach der Theorie von Severinghaus folgendermassen vor:

Unter dem Einfluss des hypophysären F. S. H. kommt es zur Entwicklung der Primordialfollikel und zur Bildung von Follikelhormon. Unter der Wirkung der vorerst relativ geringen Follikelhormonmenge wird der Hypophysen-Vorderlappen stimuliert und dabei im Sinne einer vermehrten Abgabe von F. S. H. beeinflusst, wodurch wiederum die Reifung eines, oder seltener mehrerer Follikel beschleunigt wird. Die gleichzeitig steigende Oestrogenproduktion hat nun auf die Hypophyse den gegenteiligen Effekt: nämlich Bremsung der basophilen Zellen und Stimulation der eosinophilen Zellen, die unter anderem das L. H. sezernieren sollen. Durch die vermehrte Ausschüttung des L. H. kommt es dann zur Ovulation und zur Luteinisierung. Auch in der zweiten Zyclushälfte wirken kleine Mengen Corpus luteum-Hormon steigernd auf die Sekretion des L. H., während grössere Mengen bremsend wirken.

Wirkungen des Choriongonadotropins.

Dasselbe wird als ein einheitliches Hormon aufgefasst mit vorwiegend luteinisierender Wirkung, welche sich in der Stimulierung des Zwischengewebes und einer intensiven Gelbkörperbildung bei normalen infantilen weiblichen Tieren äussert (Philipp, Hamblen, u. a.). Bei den männlichen Tieren beruht die Wirkung auf der Stimulierung der interstitiellen Zellen des Hodens (Engle). Es unterscheidet sich demnach von den vorher besprochenen hypophysären g. H. durch fehlende follikelreifende Wirkung. *Aschheim* und *Zondek* stellten im Jahre 1926 anhand von Experimenten an infantilen Mäusen die Wirkung des Ch-g fest. Diese Experimente wurden in den nach ihnen benannten Aschheim-Zondek-Reaktionen (AZR) I—III zusammengefasst. *Zondek* glaubte zuerst, dass diese Reaktionen durch die hypophysären Wirkstoffe verursacht würden. Heute ist man jedoch allgemein der Ansicht (Philipp, Smith, Engle, u. a.), dass das Ch-g die Umänderungen, die anschliessend kurz zusammengefasst sind, hervorruft:

Bei der AZR I wird das blassgelbe Ovar vergrössert und dank der Hyperämie rötlich gefärbt. Neben Primordialfollikeln finden wir mittlere bis grosse sprungreife Follikel. Der Uterus ist vergrössert, hyperämisch und reichlich mit Sekret gefüllt. Histologisch findet man am Endometrium die Zeichen der Proliferation. Auch die Scheide ist vergrössert. Mikroskopisch findet man darin ein mehrschichtiges Epithel mit oberflächlicher Verhornung. Die Vulva ist geöffnet.

Bei der AZR II sind in den vergrösserten, stark hyperämischen Ovarien blau-rote Erhebungen, sog. Blutpunkte, die *Zondek* als eine Massenblutung in den vergrösserten Follikeln auffasst, vorhanden.

Die AZR III ist durch das Auftreten scharf umgrenzter gelblicher Erhebungen — Corpora lutea — charakterisiert. Histologisch sind dies Luteinzellen, entstanden durch Umwandlung der Granulosa- und Thecazellen.

Auswirkungen der gestörten gonadotropen Funktion der Hypophyse.

Das wichtigste Krankheitsbild ist hier die *Amenorrhoe*. Es ist immer zuerst abzuklären, um welche Art Amenorrhoe es sich handelt.

Ein *totaler* Ausfall der gonadotropen Funktion der Hypophyse infolge mangelhafter Ausbildung, Entzündung, sonstiger Erkrankungen, Tumor, usw. führt zu einem Ausbleiben der Ovarialtätigkeit. Fällt die Hypophysentätigkeit bereits in oder vor der Pubertät aus, so tritt die Menarche nicht ein, und wir sprechen von primärer Amenorrhoe. Setzt aber die Menstruation zur üblichen Zeit ein, bleibt während Jahren bestehen und verschwindet dann wieder, so sprechen wir von sekundärer Amenorrhoe.

Bei einer *partiellen* Störung der gonadotropen Hypophysentätigkeit kann es möglicherweise zu einem Ausbleiben der Ovulation kommen. Es entsteht dann ein persistierender Follikel mit dem Krankheitsbild der glandulaer-cystischen Hyperplasie oder es kommt zur Atresie des nicht gesprungenen Follikels und damit zu dem sog. „non ovular bleeding".

Die Amenorrhoe hat aber noch andere Ursachen. So kann die primäre Amenorrhoe durch Funktionsausfall der Ovarien, Versagen des Erfolgsorganes (Endometrium), Störungen anderer endokriner Drüsen, Kachexie, chronische und akute Infektionskrankheiten, Unterernährung, Missbildungen der Genitalorgane (Gynatresien) etc. entstehen. Die meisten dieser Ursachen können auch der Grund einer sekundären Amenorrhoe sein.

Zur Behandlung der primären Amenorrhoe empfiehlt *Beclère* die Verabreichung sowohl von g. H. als auch von FH und ClH, da er hier eine allgemeine hormonale Insuffizienz annimmt. Die sekundäre Amenorrhoe der jungen Mädchen kann nach *Beclère* eine hypohormonale oder eine hyperhormonale sein. Da bei der hypohormonalen Amenorrhoe eine allgemeine Hormoninsuffizienz besteht, ist hier die Therapie mit g. H., FH und ClH angezeigt. Bei der hyperhormonalen Amenorrhoe aber ist diese Behandlung kontraindiziert. Diese Erkrankung, bei der die Überproduktion von Sexualhormonen einen Dauerreiz auf den Uterus erzeugt und die Schleimhaut in Proliferation

verharrt, wird heute nach *Guggisberg, Beclère,* u. a. allein mit ClH behandelt. Wie wir bereits erwähnt haben, steuert der Hypophysenvorderlappen (HVL) die Ovarialfunktion. Wir können bei vielen Störungen derselben wohl mit Recht annehmen, dass auch die Funktion des HVL gestört ist. Wenn wir nun diese Fälle mit Ovarialhormonen behandeln, so ist dies im wesentlichen eine Substitutionstherapie, obschon offenbar auch eine gewisse Wirkung der Ovarialhormone auf die Hypophyse besteht. Aber es wäre sicher erfolgversprechender, wenn wir mit HVL-Präparaten die Ovarialfunktion beeinflussen könnten (Wenner). Dies ist nur in beschränktem Masse möglich, da es bis heute noch nicht gelungen ist, die gonadotropen HVL-Hormone in chemisch reiner Form darzustellen.

Hypophysäre gonadotrope Wirkstoffe.

Es handelt sich dabei um sog. Proteohormone. Dies sind mehr oder weniger hochgradig gereinigte Drüsenextrakte. Ferner konnten aus Stutenharn und Stutenserum Hormone mit gonadotropen Eigenschaften gewonnen werden. Diese sind in Ratteneinheiten testiert. Eine Ratteneinheit (RE) ist diejenige kleinste Menge des Hormons, die bei einer infantilen Ratte in den Ovarien Luteinisierung und Blutpunkte hervorruft. Im weiteren werden heute die im Blut und Serum von Schwangeren vorkommenden Ch-g therapeutisch verwendet· Es ist wichtig zu wissen, dass artfremde g. H. Antihormone bilden.

Ein Nachteil ist, dass all diese Präparate nur zur Injektionstherapie zur Verfügung stehen und so den Patienten vom Arzte stark abhängig machen. Ausserdem ist diese Behandlung noch sehr teuer.

B. Die oestrogenen Hormone.

Das Follikelhormon (FH) oder Follikulin, auch Oestradiol oder Oestrin genannt, wird vom Ovarium dauernd, allem Anschein nach von den Stroma- und Follikelzellen, gebildet (Verzàr). Man findet diese Substanzen aber auch in der Placenta, frei oder gebunden im Harn von Graviden, sowie im Harn trächtiger Stuten, usw.

Die Wirkungen des FH können wir zusammenfassen in allgemeine auf den ganzen Organismus und lokale auf das weibliche Genitale. Bei den ersteren spielt die Vasodilatation eine äusserst wichtige Rolle. Sie wird therapeutisch verwendet bei der Behandlung von Durchblutungsstörungen (Burckhardt, u. a.). Es wurde bereits erwähnt, dass *Fevold*, *Hisaw*, *Zondek*, u. a. darauf hingewiesen haben, dass durch einen steigenden FH-Titer die Funktion des HVL gehemmt wird. Nach *Beclère* kann es sogar zu einem Stillstand der HVL-Sekretion kommen. Es bestehen somit enge Wechselbeziehungen zwischen Sexualdrüsen und Hypophyse. Ferner gibt es auch enge Beziehungen zwischen der Funktion der Sexualdrüsen und derjenigen anderer endokriner Drüsen, vor allem den Nebennieren und Schilddrüse (Verzàr, Wenner, u. a.). Durch ständige Zufuhr von FH konnte eine Ausbildung von sekundären weiblichen Sexualmerkmalen beobachtet werden. Es soll ferner zu einer Wasserretention und damit zu einer Gewichtszunahme führen (Wenner).

Lokal wirkt das Follikulin turgeszierend, hyperämisierend und wachstumsfördernd auf das weibliche Genitale. *Allen* und *Doisy* stellten 1923 fest, dass durch FH bei kastrierten weiblichen Mäusen der Brunstcyclus ausgelöst und der Zellinhalt der Vagina geändert wird. Der Vaginalausstrich bei kastrierten, weiblichen Mäusen besteht aus Leukocyten mit wenigen kernhaltigen Epithelien und gelegentlich einer verhornten Zelle. Injiziert man nun einen oestrogenen Wirkstoff, so ändert sich der Vaginalausstrich. Die Epithelien verhornen, sie verlieren ihre Kerne, es bilden sich „Schollen" und die Leukocyten verschwinden. *Papanicolaou* stellte eine Aenderung des Zellcharakters im Vaginalausstrich auch bei der Frau fest. Auf den Uterus wirkt das FH wachstumsfördernd. *Beclère* nimmt an, dass die Muskelfasern vermehrt werden. FH soll nach dem gleichen Autor zu Muskelspasmen und Dysmenorrhoen führen können. Das Endometrium kommt durch FH zur Proliferation, d. h. die Drüsen beginnen sich zu erweitern, die Epithelien werden grösser, das Stroma lockert sich

auf. Nach *Guggisberg* wirken die oestrogenen Hormone auf den Uterus hyperaemisierend und sensibilisierend. Man kann so die Uterusmuskulatur durch FH für Erregungsmittel sensibilisieren.

Das Wachstum der Tuben soll ebenfalls gefördert werden *(Clauberg)*. Ferner sollen die Epithelien der Tubenschleimhaut zur Proliferation angeregt werden.

Auf die Ovarien wirken die oestrogenen Hormone wohl nur indirekt auf dem Wege über die Hypophyse. Wie erwähnt, wird die Sekretion des FSF durch steigenden FH-Titer gehemmt. Die Entwicklung der Graaf'schen Follikel wird aufhören und die Corpora lutea degenerieren *(Guggisberg)*.

Das FH fördert und vergrössert vor allem die Milchgänge. Es entwickelt demnach die Brüste, hemmt aber auf dem Wege über die Hypophyse die Milchsekretion *(Guggisberg)*.

Die FH-Praeparate, die heute gebraucht werden, sind verschiedenen Ursprungs. Man verwendet kristallisiertes FH, die sog. Oestrone. *Butenandt* fand 1930, dass die veresterte Substanz des Oestrons, das sog. Oestron-benzoat, bedeutend länger und stärker wirksam ist als die unveresterte Substanz. 1935 hat *Doisy* aus Schweineovarien das Dehydrofollikulin isoliert. Dieses wird auch Oestradiol genannt und ist ca. fünfmal wirksamer als das Oestron. Später wurde von *Miescher* festgestellt, dass das Oestradiol-dipropionat das wirksamste Oestradiolpräparat ist. Es kommen in neuester Zeit auch Substanzen zur therapeutischen Verwendung, die zwar keine direkte chemische Verwandschaft mit den Oestronen oder ihren Derivaten haben, jedoch oestrogene Eigenschaften und Wirkungen besitzen. *Dodds*, u. a. fanden 1938 ein sehr intensiv wirksames Oestrogen, das sog. Stilboestrol. Dieses hat je nach Anwendungsart gleiche oder grössere Wirkungsstärke als Oestradiol. Ferner wurde in jüngster Zeit von *Miescher*, u. a. eine neue Substanz beschrieben, die ebenfalls synthetisch hergestellt wird und die in der Wirkung und Eigenschaften den natürlichen Oestrogenen sehr nahe steht. *Miescher* nannte sie Doisynolsäure. Besonders wirksam soll die Methyl-bis-dehydrodoisynolsäure (Fenocyclin) sein. Nach *Verzàr* hat es beim Tier, subcutan verwendet, etwa die gleiche Wirkung wie Oestradiol und Stilboestrol. Per os soll es aber etwa 200 mal wirksamer als Oestradiol und 20 mal

wirksamer als Stilboestrol sein. Die natürlichen FH-Präparate sind alle noch sehr teuer. Die Stilbenpräparate sind wesentlich billiger, führen aber event. in grossen Dosen verwendet zu toxischen Erscheinungen, wie zu Nausea, Erbrechen und nach *Mc Bryde* sogar zu Fettleber und Störungen in der Blutbildung.

Die Applikationsart des FH ist sehr verschieden. Am häufigsten kommt immer noch die Injektionstherapie zur Anwendung. *Gasche*, u. a. empfehlen die perorale Therapie. Diese ist jedoch nicht immer wirksam, da gewisse oestrogene Substanzen, wie das Oestradiol und Oestron von der Leber abgebaut werden (Mc Bryde). Nach *Miescher*, u. a. soll vor allem die perlinguale Therapie sehr gute Erfolge zeitigen. Bei dieser Behandlung werden die Wirkstoffe direkt von der Mundschleimhaut resorbiert. *Moore*, *Gasche*, *Miescher*, u. a. haben gezeigt, dass man durch Einreiben einer Oestradiol enthaltenden Salbe bereits nach zwei Tagen starkes Wachstum des Uterus bewirken kann. *v. Wattenwyl* berichtet 1944 ebenfalls über Erfolge bei percutaner Anwendung, vor allem bei lokalen Erkrankungen, z. B. bei Pruritus vulvae. In neuester Zeit wurde von *Deanesely* und *Parkes* Oestradiol in Tablettenform subcutan implantiert. Man will mit dieser Methode der Inkretion ähnliche Verhältnisse schaffen. Die Implantation erfolgt durch einen kleinen, unbedeutenden Hautschnitt.

Die Tabletten werden von einem Granulationsgewebe eingekapselt und es erfolgt eine langsame, gleichmässige Resorption. Diese Therapie hat aber den Nachteil, dass sie nicht, oder nur beschränkt, steuerbar ist und zu hartnäckigen Blutungen führen kann. *v. Wattenwyl* empfiehlt deshalb eher die intramuskulären Injektionen von Kristallaufschwemmungen.

Die therapeutische Verwendung der oestrogenen Wirkstoffe und Dosierung derselben hängt von der Indikation ab. Darauf kann hier nicht näher eingegangen werden. Wie schon erwähnt, empfiehlt *Beclère* die Therapie mit FH in Verbindung mit g. H. und ClH bei der hypohormonalen Amenorrhoe. *Escamilla* und *Lisser* behandelten Frauen mit typischen Merkmalen des Hypogenitalismus mit FH (2 mal wöchentlich 5 mg FH subcutan). Nach 5 Monaten gingen die verschiedenen Symptome zurück. Die Menstruation trat wieder ein, später zeigte sich sogar eine Vergrösserung der Brüste und Zunahme der Behaarung.

Die postklimakterischen Störungen werden durch das Fehlen des FH und die damit wahrscheinlich verbundene Enthemmung der Hypophyse

verursacht (Wenner). Günstige Resultate konnten nach *Beclère* durch Verabreichung von 40—50 mg FH im Monat erreicht werden. Später sollen nur noch 5 mg pro Monat gegeben werden. *Mc Bryde* empfiehlt die Anwendung von Oestradiolsalbe zur Behandlung von Pruritus vulvae und Brustwarzenrhagaden. Er konnte feststellen, dass FH-haltige Salben neben ihrer allgemeinen auch eine kräftige lokale Wirkung ausüben. *Wenner* und *Joël* erreichten ebenfalls durch Follikelhormoninjektionen bei drei Fällen von Pruritus vulvae Dauerheilung.

Clauberg empfiehlt ferner die Verwendung von FH bei der Behandlung der Eileiterentzündung. Dieses fördert die Regeneration des Tubenepithels und die Peristaltik. Es hat ferner einen hyperämisierenden Einfluss auf das gesamte Gefässzufuhrgebiet der Tuben. *Clauberg* stellte fest, dass nach Behandlung mit FH verklebte Tuben besser oder überhaupt erst durchgängig wurden. Auf die weitere Verwendung der oestrogenen Wirkstoffe in Kombination mit ClH und a. H. soll hier nicht eingegangen werden.

C. Das Corpus-Luteum-Hormon.

Dieses Hormon (ClH, Progesteron oder Lutein genannt), wird in den Corpora lutea vom Zeitpunkt der Ovulation bis zur Menstruation gebildet und während der Schwangerschaft auch in der Placenta. Ferner kommt es in atretischen Follikeln und der Nebennierenrinde vor. Chemisch ist es ein dem FH sehr ähnlicher Körper. Ausgeschieden wird das ClH, wie *Butenandt* nachwies, als Praegnandiol. Dieses ist ein biologisch unwirksames Umwandlungsprodukt.

Die Hauptwirkungen des ClH bestehen in der Vorbereitung der Implantation des befruchteten Eies. Es bewirkt die sekretorische Umwandlung der Uterusmucosa. Eine weitere äusserst wichtige Aufgabe ist die Ruhigstellung der Uterusmuskulatur und Hemmung der Wehentätigkeit, durch welche erst eine Schwangerschaft erhalten werden kann. *Knaus* hat gezeigt, dass der Uterus des nichtgraviden Kaninchens auf Extrakte des HHL mit kräftigen Kontraktionen reagiert. Ist das Tier aber befruchtet und hat sich das Corpus luteum graviditatis gebildet, so verliert der Uterus seine Erregbarkeit vollkommen.

Eine weitere Wirkung des Progesterons ist jene auf das Ovarium. Hier hemmt es die Follikelreifung. Diese Wirkung dürfte auf dem Wege über die Hypophyse zustande kommen (Wenner).

Die Milchdrüsen werden durch CIH in der Entwicklung gefördert. In denselben wird die Bildung der Alveolen angeregt, jedoch noch keine Milchsekretion in Gang gesetzt.

Beclère nimmt ferner eine Wirkung des CIH auf das befruchtete Ei an. Dieses soll durch das Lutein ernährt werden.

Zur therapeutischen Verwendung stehen uns heute halbsynthetische Präparate zur Verfügung. Das Progesteron ist dem Desoxycorticosteron, einem Hormon der Nebennierenrinde, nahe verwandt. Man glaubt deshalb, Progesteron könne adrenalectomierte Tiere am Leben erhalten (Verzàr). *Miescher* und *Kägi* konnten Progesteron aus Dehydroandrosteron, einer Ausscheidungsform des Testosterons, aufbauen. Auf diese Weise gewannen sie ein nahezu ebenso wirksames Isomeres des Progesterons, das sie als Neo-Progesteron bezeichnen.

Die Applikationsart kann auch bei diesem Hormon sehr verschieden sein. Am häufigsten wird auch hier die Injektionsbehandlung verwendet. *Mixner*, u. a. empfehlen die perorale Therapie. Hier soll das Anhydroprogesteron (Pregneninolon) bessere Wirkung haben, da es von der Leber nicht inaktiviert wird.

Die in letzter Zeit immer mehr verordnete perlinguale Behandlung (*Miescher*, u. a.) ist für den Patienten weitaus angenehmer als die Injektionen und ergibt gute Resultate.

Parkes, u. a. haben hier durch Implantationen gute Erfolge erzielt. Dies vor allem bei der Behandlung des Abortus imminens und partus praematurus. Es werden nach diesen Autoren bis zum vierten Schwangerschaftsmonat wöchentlich 1—2 Injektionen à 10 mg Progesteron verabreicht und nach dem vierten Monat (sofern eine CIH-Insuffizienz festgestellt wird) eine Implantatation von Progesteron vorgenommen

Therapeutisch verwendet wird das CIH in der Gynaekologie — wie eben gesagt — vor allem bei der Behandlung des Abortus imminens und habitualis. *Wenner, Ludwig*, u. a. empfehlen hier die Verabreichung von CIH allein oder in Verbindung mit Vitamin E. Seit der Einführung

dieser Hormontherapie bei Abortus imminens und drohendem Abort sowie bei partus immaturus und praematurus konnten die Resultate wesentlich verbessert werden. Hierüber soll später berichtet werden.

D. Das männliche Sexualhormon (androgenes Hormon).

Dieses Hormon spielt eine immer wichtigere Rolle in der Gynaekologie. Das androgene Hormon (a. H.) darf nicht als ein rein männlicher Wirkstoff angesehen werden, sondern als solcher mit bisexuellen Eigenschaften. Es wurde nachgewiesen, dass das männliche Hormon auch von der Frau in jedem Alter ausgeschieden wird (Wenner). Es konnte im Ovarium, in den Corpora lutea und Nebennieren nachgewiesen werden (Verzàr).

Die Wirkungen des a. H. auf den weiblichen Organismus sind noch nicht ganz abgeklärt. Nach *Nathanson* soll das a. H. auf das Ovar der infantilen weiblichen Ratte stimulierend wirken. Dies möglicherweise auf dem Wege über die Hypophyse. Beim geschlechtsreifen Weibchen wird aber die Ovarialfunktion durch männliches Sexualhormon gehemmt und die Ovulation hört auf. Durch die Hemmung der Follikelreifung kommt es schliesslich zur Atrophie des Endometriums.

Die Tubenperistaltik wird durch a. H. vermindert.

Die Wirkungen auf den Uterus sind noch nicht abgeklärt. *Guggisberg* nimmt an, dass durch a. H. die Proliferationsphase gehemmt wird. Ferner soll die Blutzirkulation durch Drosselung der Spiralarterien vermindert werden. Diese Wirkung ist vor allem bei der Behandlung der glandulaer-cystischen Hyperplasie von Wichtigkeit. Nach *Beclère* sollen männliche Sexualhormone auf das Myometrium eine den oestrogenen Wirkstoffen entgegengesetzte Wirkung haben, indem sie die rythmischen Muskelkontraktionen, die von diesen hervorgerufen werden, bremsen.

Auch auf die Brustdrüsen wirken die a. H., indem sie nach *Guggisberg* ebenfalls die Blutzirkulation vermindern. Wie bereits gesagt, stellten *Nathanson*, u. a. eine Hemmung der Hypophysentätigkeit fest.

Der androgene Wirkstoff, der heute vor allem für therapeutische Zwecke benützt wird, ist das Testosteron. Dieses kommt vor allem in veresterter Form als Testosterondipropionat zur Verwendung.

Die Applikationsarten können auch hier sehr verschieden sein. Es stehen drei Anwendungsformen zur Verfügung, und zwar die intramuskuläre Injektionstherapie von öligen Lösungen, Tabletten zur Implantation, sowie Tabletten und Linguetten zur peroralen, resp. perlingualen Behandlung.

Ueber die klinische Anwendung der a. H. wurde von *Wenner*, *v. Wattenwyl*, u. a. ausführlich berichtet. Es wurden nach diesen Autoren bei der Behandlung der glandulaer-cystischen Hyperplasie, Pruritus vulvae, Mastodynie, Dysmenorrhoen, usw. sehr gute Erfolge erzielt.

Ueber unsere Ergebnisse der Therapie mit männlichen Sexualhormonen wird im folgenden Kapitel berichtet.

III. Die Ergebnisse der Sexualhormonbehandlung in der Gynaekologie.

1. Die Endometritis post Partum et Abortum.

Die Endometritis corporis ist ein Krankheitsbild, das erst in den letzten Jahrzehnten sowohl anatomisch, wie auch funktionell genau umschrieben wurde (Schröder, R. Meyer, Trietze, u. a.). Das wichtigste Symptom ist die Blutung als Folge einer bakteriell bedingten Entzündung der Corpusschleimhaut oder einer Subinvolution und verzögerten Regeneration des Endometriums. Diese Krankheit beobachtet man nach Geburt, Abort und bei Adnexentzündungen. Nach *Wenner* müssen wir zwischen Endometritis post partum et abortum einerseits und der Endometritis bei Adnexitis anderseits unterscheiden, da sowohl das klinische Bild als auch die Behandlungsart bei beiden Gruppen sich verschieden gestalten.

Das Hauptsymptom der Endometritis post partum et abortum ist die Blutung. Oft ist dies das einzige Symptom. In schweren Fällen, wenn noch Schmerzen, Fieber, Leukocytose und beschleunigte Senkungsreaktion hinzukommen, handelt es sich um eine Adnexitis.

Differentialdiagnostisch ist die Endometritis vom Abortus incompletus zu trennen. So schreibt *Käser*, dass die Endometritis post partum et abortum, die trotz vollständiger Ausstossung des Eies zu einem Fortdauern einer meist geringfügigen, selten stärkeren Blutung oder Fluor führt, heute ex iuvantibus vom inkompletten Abort unterschieden werden kann. Sie heilt fast regelmässig nach Applikation von 1—5 mg FH oder Stilboestrol an drei aufeinanderfolgenden Tagen durch Schleimhautregeneration und Epithelisierung der Wundfläche aus (Käser). Auch nach *Trietze's* Erfahrungen besitzen wir jetzt im FH ein Mittel, das bei Endometritis so sicher wirkt, dass es geradezu differentialdiagnostisch verwertet werden kann. *Trietze* empfiehlt während der Blutung täglich 0,1 mg Oestradiol zu verabreichen. Dabei soll eine Totaldosis von 0,2 bis 0,3 mg genügen, um die Blutung zum Stillstand zu bringen.

An der Basler Frauenklinik hat *Streit* über 27 Endometritisfälle berichtet, wobei es sich in 23 Fällen um eine Endometritis post partum aut

abortum handelte und bei den andern 4 um eine Endometritis bei Adnexitis. In 17 Fällen wurde mit 3000—51000 RE Progynon Heilung erzielt. In einem Fall wurden grössere Dosen verabreicht. In 6 Fällen versagte die Therapie. Später wurden von *Wenner* über 14 Fälle berichtet, die mit FH behandelt wurden. In 12 Fällen sistierte die Blutung nach 2 mal 1 mg bis 6 mal 1 mg. Durchschnittlich wurden 3 mg gebraucht und in einem Fall von febrilem Abort wurden 10 mg FH verwendet. *Wenner* kommt zum Schluss, dass die FH-Behandlung bei Endometritis post partum et abortum sehr gute Erfolge zeitigt.

Anschliessend folgt die Beschreibung von 2 Endometritisfällen.

Fall 1.

K. M., 33 J., Hausfrau, verheiratet, J. Nr. 795/46. Sp. Eintr.: 10. 5. 46.

Als Kind hatte Patientin Masern und häufig Asthma. Seit Kindheit leidet sie an einem Ekzem in Knie- und Ellenbeuge. 1947 Pneumonie.

Menarche mit 15 Jahren, Menses alle 4 Wochen, Dauer 4 Tage, mittelstark.

Geburten: 1943 zu Hause und 1946 im Frauenspital.

J. L. Patientin hatte am 5. 3. 46 eine normale Geburt im Spital. Sie blutete einige Tage vor Termin, weshalb Verdacht auf Placenta praevia bestand. Die Geburt verlief normal. Die Placenta sei zerfetzt gewesen. Normales Wochenbett. Seither blutet sie beständig mehr oder weniger stark. Wird deshalb am 10. 5. 46 in Spitalbehandlung eingewiesen.

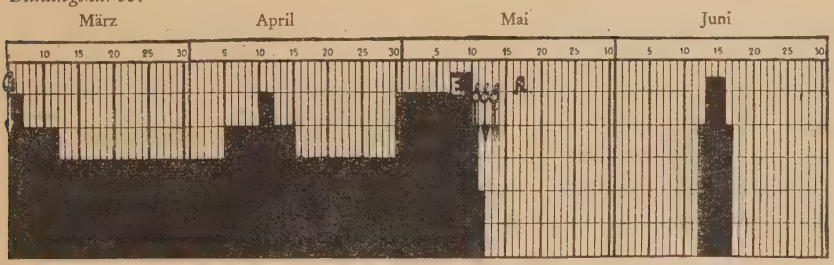
A. Z.: o. B., ausser leicht cyanotischen Lippen und Wangen.

Genitalstatus: Patientin blutet. Portio median. Muttermund quergespalten, etwas unregelmässig. Portioerosionen. Uterus retroflektiert, sinistroponiert, vergrössert.

Diagnose: Fragliche Endometritis post partum.

Therapie: Es wurde sogleich mit der FH-Behandlung begonnen. Vom 10. 5. bis 12. 5. wurden täglich je 1 Oestrosyntal-Injektion à 2,5 mg verabreicht, total 7,5 mg. Die Blutungen nahmen schon nach der ersten Injektion ab und sistierten vollkommen nach der dritten Injektion. Patientin konnte am 16. 5. geheilt entlassen werden.

Blutungskurve:



♀ = Oestrosyntal G = Geburt E = Eintritt A = Austritt

Fall 2.

F. Sch., 35 J., Hausfrau, verheiratet, J. Nr. 312/45. Sp. Eintr.: 9. 2. 45.

Als Kind war die Patientin nie ernstlich krank.

Menarche mit 13 Jahren, Menses alle 4 Wochen, Dauer 5 bis 6 Tage.

Keine Molimina.

Keine Schwangerschaften und keine Aborte.

J. L.: Bis August 1944 immer regelmässige Menses. Im August trat plötzlich eine 14-tägige Blutung ein. Anschliessend eine Amenorrhoe bis November. Am 20. Nov. hatte Patientin wieder mensesartige Blutungen (Dauer 5 Tage). Am 20. Dez. soll wieder tropfweise Blut abgegangen sein und anschliessend bis Januar 1945 andauernd leichte Blutungen. Patientin war immer schwach und nicht arbeitsfähig. Sie gibt ferner an, sich nicht schwanger gefühlt zu haben. Es bestanden kein Brechreiz, keine Übelkeit. Da am 27. 1. 45 die Haemorrhagien sehr stark auftraten, wurde erstmals ein Arzt beigezogen. Trotz Bettruhe trat keine Blutstillung ein, weshalb Patientin am 8. 2. 45 ins Spital eingewiesen wurde.

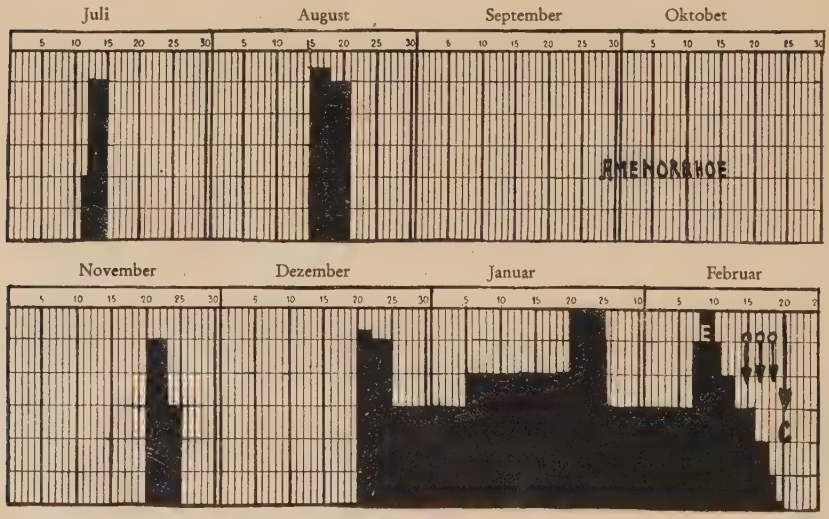
Genital-Status: Wenig flüssiges Blut in Vagina. Portio auf normaler Höhe, aufgelockert, livide Verfärbung. Muttermund fingerdurchgängig, Corpus uteri vergrössert, nicht schmerzhaft, anteflektiert, sinistroponiert. Adnexe frei.

Diagnose: Fraglicher Abortus incompletus oder Endometritis post abortum.

Therapie: Während den ersten Tagen wurde Patientin mit Tonica, Chinin, Basergin behandelt. Es trat keine Besserung ein. Anschliessend erhielt sie während 3 Tagen 5 mg FH. Da jedoch die Blutung nur schwächer wurde und nicht vollkommen aufhörte, wurde am 20. 2. eine Curettage vorgenommen, durch welche eine Heilung erzielt wurde.

Die histologische Untersuchung des Curettagematerials ergab einen Abortus incompletus mit beginnender Endometritis.

Blutungskurve:



C = Curettage ♀ = Ovocyclin-Injektion

Zusammenfassend wird über 45 fragliche Endometritisfälle berichtet, die in den vergangenen drei Jahren in der Basler Frauenklinik mit oestrogenen Wirkstoffen behandelt wurden. Von diesen 45 Patientinnen konnten 29 mit FH geheilt werden (66 %). Bei den übrigen 16 ging die Blutung weiter. Es stellte sich nach Curettage und histologischer Untersuchung heraus, dass es sich in 9 Fällen um einen inkompletten Abort handelte. Ziehen wir diese 9 Fälle von der Gesamtzahl (45) ab, so erhalten wir eine effektive Erfolgszahl der FH-Behandlung bei Endometritis post partum et abortum von 80 %.

Bei allen Patientinnen wurde die Injektionstherapie angewendet. Eine perorale Behandlung allein war ungenügend, möglicherweise, weil diese Hormone von der Leber abgebaut werden. In 12 Fällen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 5 mg FH (Total 15 mg) gebraucht, um eine Heilung zu erzielen. In den anderen genügte eine kleinere Dosis, nämlich 2×1 mg bis 6×1 mg. Diese Zahlen bestätigen die erfolgreiche Anwendung der FH-Präparate bei der Endometritis post partum et abortum.

2. Die glandulaer-cystische Hyperplasie.

Bei diesem sehr verbreiteten Leiden handelt es sich um eine erstmals von *Schroeder*, später von *Koller,* u. a. beschriebenen Hyperplasie der Uterusmucosa. Klinisch wurde diese Krankheit auch Metropathia hämorrhagica genannt. Man hat sich jedoch heute auf die Bezeichnung *Schroeders* geeinigt und spricht allgemein von glandulaer-cystischer Hyperplasie.

Die Erkrankung beruht auf der Persistenz des Graaf'schen Follikels. Der Follikel reift heran, es kommt aber nicht zur Ovulation. Die Bildung des Corpus luteums fällt aus. Die Dauerabsonderung von FH bedingt einen starken Proliferationsreiz auf die Uterusschleimhaut. Sie wird dick, eventuell fungös und polypös. Die Drüsen werden unregelmässig cystisch erweitert. Man spricht von sog. „Schweizer-Käsemuster". Der Übergang in die Sekretionsphase kommt infolge Fehlens des Progesterons nicht zustande. Nekrosen infolge Verdickung der Schleimhaut sowie Thrombosen führen zu lokalem Gewebszerfall und Blutungen (Koller, v. Wattenwyl, Wenner Joël, u. a.). Diese Blutung ist auch zur Hauptsache durch einen Abfall des Follikelhormontiters und konsekutiven Zerfall der Schleimhaut bedingt.

Diese Erkrankung tritt am häufigsten im Praeklimakterium auf. Man findet sie aber auch während der Pubertät und zu jeder Zeit während der Geschlechtsreife.

Der Verlauf der glandulaer-cystischen Hyperplasie ist meist folgendermassen: Nach regelmässigen, häufig etwas verstärkten Menstruationen kommt es oft zu einer Amenorrhoe, die einige Wochen, seltener einige Monate dauert. Darauf folgt eine langsam zunehmende, selten von Beginn an starke Blutung, die mehrere Wochen anhalten kann. Die Untersuchung ergibt häufig einen vollkommen normalen Genitalbefund (Wenner). Hie und da ist der Uterus etwas vergrössert, gut beweglich, mitunter von weicher, herabgesetzter Konsistenz. Durch die langdauernde Blutung ist die Regenerationskraft des Knochenmarkes erschöpft. Es kommt zu Eisenmangelzuständen. Die Patienten werden anämisch. Die Ursachen der ovariellen Funktionsanomalien sind nicht bekannt. Nach *Guggisberg* soll es sich um eine Schädigung der Eireifung — infolge primärer hypophysärer Störung — handeln. Alle möglichen äusseren Störungen können den Reifeprozess, die Ovulation und die Corpora lutea-Bildung schädigen. Es gibt auch Fälle von kurzdauernden Follikelpersistenzen, bei denen die Blutung von selbst steht und menstruationsähnlich verlaufen kann, sodass ein normaler Zyklus vorgetäuscht wird. Wir sprechen dann von anovulatorischen Zyklen. Solche anovulatorische Zyklen können bei der Frau jederzeit während der Reife vorkommen, kommen aber besonders häufig in der Pubertät und Klimax vor. Diese Störungen können eine Einschränkung der Fertilität bedingen, wenn sie gehäuft auftreten.

Zur Diagnose der glandulaer-cystischen Hyperplasie kann beim erstmaligen Erscheinen der Störung die Curettage nicht umgangen werden. Diese ist zum Nachweis der Blutungsursachen sowie gleichzeitig als therapeutische Massnahme sehr wichtig. Man kann nur auf diese Weise und durch die folgende histologische Untersuchung einen Abort oder die hauptsächlich prae- und postklimakterisch auftretenden Carcinome ausschliessen.

Bei einer postklimakterisch auftretenden glandulaer-cystischen Hyperplasie hat man immer an einen Granulosazelltumor zu denken. Dieser kommt immer dann in Frage, wenn bei älteren Frauen neben einem Ovarialtumor noch ein vergrösserter, blutender Uterus nachgewiesen werden kann (Guggisberg).

Die Therapie der glandulaer-cystischen Hyperplasie ist lange Zeit ein Gegenstand grosser Meinungsverschiedenheiten gewesen. Der Grund hierzu liegt in den voneinander abweichenden Ansichten über die Entstehung dieser Krankheit. Solange die Ursache der Dauerblutung in einer Entzündung des Endometriums gesehen wurde, versuchte man diese durch Lokalbehandlung zum Stehen zu bringen. Da es sich um eine Blutung aus dem Inneren des Uterus handelte, lag es auf der Hand, dass man in erster Linie die Curettage ausführte. Dadurch wurde die direkte Blutungsursache, die hyperplastische und teilweise nekrotische Schleimhaut, beseitigt und man hatte meist einen Erfolg. Nach *Schröder* konnte in einem Teil der Fälle, in ca. 50 %, ein Dauererfolg erreicht werden. In den restlichen Fällen kam es früher oder später zu Recidiven. Einen Dauererfolg erreichte man vor der Aera der Hormontherapie durch Ausschaltung der pathologisch funktionierenden Ovarien. Am einfachsten gelingt die Vermeidung weiterer Follikelreifung durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung. Dies bedeutet aber eine Kastration und kommt deshalb der Ausfallserscheinungen wegen nur bei Frauen im Praeklimakterium in Frage (Guggisberg, u. a.).

Heute, in der Aera der Hormonbehandlung, scheint man dem Ziel des therapeutischen Handelns, nämlich Dauerresultate ohne funktionelle Beeinträchtigung des Genitalapparates, bedeutend näher gekommen zu sein. Hormonal behandelt werden vor allem Recidive während der Geschlechtsreife, sowie alle Fälle im jugendlichen Alter (v. Wattenwyl).

Prophylaktisch können wir die Hormonbehandlung anwenden, wenn wiederholt Blutungen auftreten. So können wir praemenstruell ClH in grossen Gaben verabreichen, womit die Transformation der hyperproliferierten Schleimhaut in eine sezernierende erzwungen wird. Die dazu nötigen Dosen schwanken nach *Beclère* zwischen 60 und 150 mg. Eine gleiche, aber indirekte Wirkung über Hypophyse und Ovar soll auch durch eine grosse Dosis von FH in der Zyklusmitte erreicht werden können (Clauberg). Es soll dadurch der Sprung des persistierenden Follikels herbeigeführt und die Regeneration der Schleimhaut beschleunigt werden. Ferner berichten *v. Wattenwyl*, *Fries*, u. a. über sehr gute Erfolge bei der Behandlung von Recidiven mit g. H.

Bei der Behandlung der Blutungen spielen die Hormone ebenfalls eine sehr wichtige Rolle.

Das FH wirkt besonders günstig bei langdauernder Blutung, die im Moment des Behandlungsbeginnes nur noch schwach ist (Fries). In diesen Fällen kann es oft allein erfolgreich wirken Es wird angenommen, dass dadurch der Sprung des persistierenden Follikels herbeigeführt und die Regeneration der Schleimhaut beschleunigt wird. *Koller* injiziert bei diesen Fällen an 2 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 bis 2 mal 5 mg FH (Ovocyclin) und gibt erst anschliessend nach Sistieren der Blutung ClH-Präparate. Steht die Blutung nicht, so ist ein weiterer FH-Stoss nach 1 bis 2 Wochen zu wiederholen.

Die wichtige Rolle des ClH wurde bereits erwähnt. Nach *Vöge*, *Beclère*, u. a. sind sehr hohe Dosen, bis 400 mg i. m., innert 10 Tagen notwendig. Die transformierte Mucosa zerfällt dann nach Wegfall des Progesterons „explosivartig" und wird in kurzer Zeit völlig ausgestossen, deshalb kommt es nur zu einer kurzen Blutung (Fries). *Smith* nimmt ferner eine Hemmung der FH-Sekretion durch Progesteron an. Die praktische Anwendung dieser Behandlungsmethode dürfte wohl oft an der Kostspieligkeit scheitern. Nach *Kraul* ist diese Therapie nur in 50 % der Fälle erfolgreich. *Wenner* weist darauf hin, dass beim Versagen der hormonalen Behandlung stets auch an eine vorliegende Adenomyosis gedacht werden muss. In neuester Zeit wurden auch Erfolge mit der „paradoxen" Hormontherapie mit a. H. beschrieben (Wenner, Joël, u. a.). Die Wirkung wird dadurch erklärt, dass das a. H. progesterogene Eigenschaften besitzt. *Neuweiler* nimmt an, dass durch a. H. die Uterusfläche kontrahiert werde. Nach *Navratil* soll das Aufhören der Blutung auf einer Rückbildung der Uterusschleimhaut im Sinne einer Atrophie beruhen. Das a. H. hemmt ferner auch die Sekretion der g. H. und damit auch die Follikelreifung im Ovar (Smith). Eine direkte Einwirkung auf die Ovarien kann man durch die Verabreichung von HVL-Präparaten oder durch die Ch-g erlangen (v. Wattenwyl). Es ist klar, dass man durch kombinierte Hormontherapie günstige Erfolge zeitigen kann. So schlägt *v. Wattenwyl* vor, am 1. und 2. Tage je 5 mg FH zu verabreichen, das die Schleimhaut regenerieren soll. Gleichzeitig ebenfalls vom 1. Tage an täglich je 10 mg Progesteron (bis insgesamt 100 bis 200 mg). Das ClH wird bis zum Stillstand der Genitalblutung gegeben.

Nach *Koller* lässt sich die Therapie der glandulaer-cystischen Hyperplasie wie folgt zusammenfassen:

a) Während der öfters auftretenden Amenorrhoe ist gewöhnlich eine Therapie nicht nötig, es sei denn, dass diese solange andauere, dass mit FH (Ovocyclin) und Progesteron (Lutocyclin) ein Zyklus gespritzt werden muss.

b) Besteht eine Blutung, so wird versucht, durch Verabreichung von Progesteron, eventuell in Kombination mit gonadotropem Hormon, die Blutung zum Stehen zu bringen. Versagt das ClH, so können Schwangern-Blutinjektionen oder Transfusionen versucht werden. Es ist erwiesen, dass für gewisse Fälle die Anwendung von 2 bis 4 Injektionen Ovocyclin zu 2 bis 5 mg i.m. innerhalb 2 bis 4 Tagen ebenfalls die Blutung zum Stehen bringen können.

c) Ist trotz der Metrorrhagie noch ein Zyklus zu erkennen, so wird das ClH eher in der praemenstruellen Phase gespritzt und ein Versuch mit FH hat dann eher im Post-Menstruum zu erfolgen. Je nach Schwere des Falles kann mit g.H. oder abwechselnd mit Schwangern-Blutinjektionen oder Transfusionen versucht werden.

d) Ist eine Besserung erzielt, so soll weiter in kleinen Dosen ClH i.m. oder per os praemenstruell gegeben werden.

e) Jeder Behandlung hat natürlich eine genaue Anamnese und internmedizinische Untersuchung vorauszugehen.

Anschliessend zur Illustration einige eigene Fälle:

Fall 3.

K. Sch., 35 J., Hausfrau, geschieden J. Nr. 686/47. Sp. Eintr.: 25. 4. 47.

Patientin machte übliche Kinderkrankheiten durch. Mit 16 Jahren Pleuritis sicca. 1946 war sie im Frauenspital wegen Myom und Spondylosis deformans. 1946 ebenfalls Morbus Neisser. Später wegen Blutungen mit anschliessender Curettage nochmals im Frauenspital.

Menarche mit 14 Jahren, Menses alle 21 bis 26 Tage, Dauer 6 bis 7 Tage, sehr stark, mit Kreuzschmerzen vom 2. Tage an. 1936 und 1938 normale Geburten.

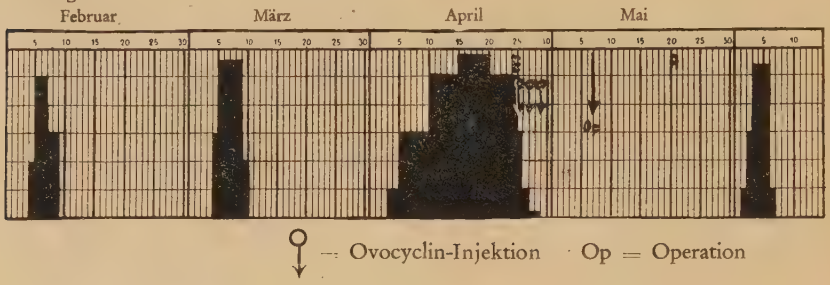
J. L.: Seit dem Spitaleintritt 1946 klagt die Patientin über Müdigkeit und Energielosigkeit. Im Dezember 1946 versuchte sie zu arbeiten, musste aber aufhören. Seit den letzten Menses sehr starke Blutungen. Wird wegen Endometritisverdacht vom Arzte ins Spital eingewiesen.

A. Z.: o. B. Es handelt sich um eine blass aussehende Patientin.

Genitalstatus: Nur wenig Blutabgang. Portio glatt, Uterus anteflektiert, vergrössert. Es handelt sich wahrscheinlich um einen Uterus myomatosus. Adnexe frei.

Therapie: Vorerst wird Bettruhe verordnet. Da die Blutungen nicht sistieren, wird während 3 Tagen je 5 mg FH (Ovocyclin) total 15 mg eingespritzt. Mit dieser Therapie kann die Blutung abgestoppt werden. Am 7. 5. erfolgt die Operation. Laparatomie und Entfernung der subserösen Myome. Gleichzeitig wird eine Cavumcurettage gemacht, deren histologische Untersuchung eine glandulaer-cystische Hyperplasie ergibt. Patientin kann am 20. 5. geheilt entlassen werden.

Blutungskurve:



Fall 4.

T. L., 25 J., verheiratet, J. Nr. 1265 46. Sp. Eintr. 4. 8. 46.

Patientin war als Kind nie ernstlich krank.

Menarche mit 15 Jahren, Menses alle 4 Wochen, Dauer 6 Tage, stark.

1940 normale Geburt. 1945 Abortus im 3. Monat.

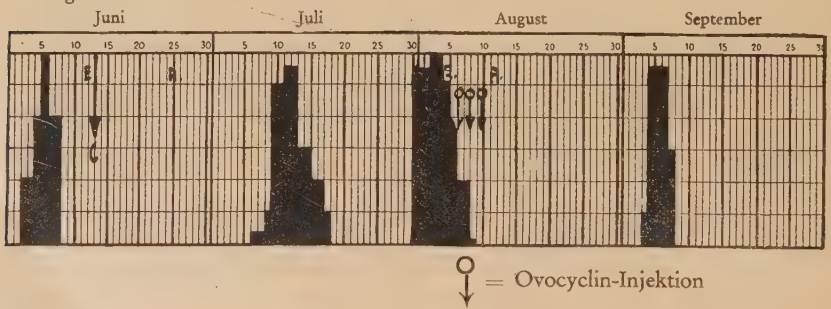
A. Z.: o. B.

J. L.: Seit dem durchgemachten Abort im November 1945 hatte Patientin ständig unregelmässige, längerdauernde Blutungen. Wegen diesen Störungen wird sie am 12. 6. 46 ins Spital eingeliefert, wo eine Curettage vorgenommen wurde. Die histologische Untersuchung ergab eine glandulaer-cystische Hyperplasie. Spitalentlassung am 25. 6. 46 in gebessertem Zustand.

Bereits Anfang August traten neuerdings starke Blutungen auf, weshalb sie am 3. 8. 46 wieder ins Spital eingewiesen wird.

Therapie: An drei aufeinanderfolgenden Tagen werden je 5 mg FH (Ovocyclin), total 15 mg i. m. verabreicht. Diese Behandlung ist erfolgreich. Die Blutung sistiert und bereits am 10. 8. 46 kann Patientin geheilt entlassen werden. Um einer neuerlichen Störung vorzubeugen, wurde in der Poliklinik eine prophylaktische Hormonbehandlung durchgeführt. Im Verlaufe des nächsten Monates erhielt Patientin noch 3 Injektionen à 1 mg FH (Ovocyclin) und 5 Injektionen à 5 mg Progesteron (Lutocyclin). Es traten bis jetzt keine Recidive mehr auf.

Blutungskurve:



Fall 5.

K. A., 39 J., Hausfrau, verheiratet, J. Nr. 433/45. Sp. Eintr.: 4. 3. 45.

Patientin war als Kind nie ernstlich krank. Sie hatte 1943 eine Strumektomie durchgemacht.

Menarche mit 16 Jahren. Menses alle 4 Wochen, Dauer 6 Tage, stark.

Hat keine Geburten und Aborte durchgemacht.

L.M. 12. 2. 48.

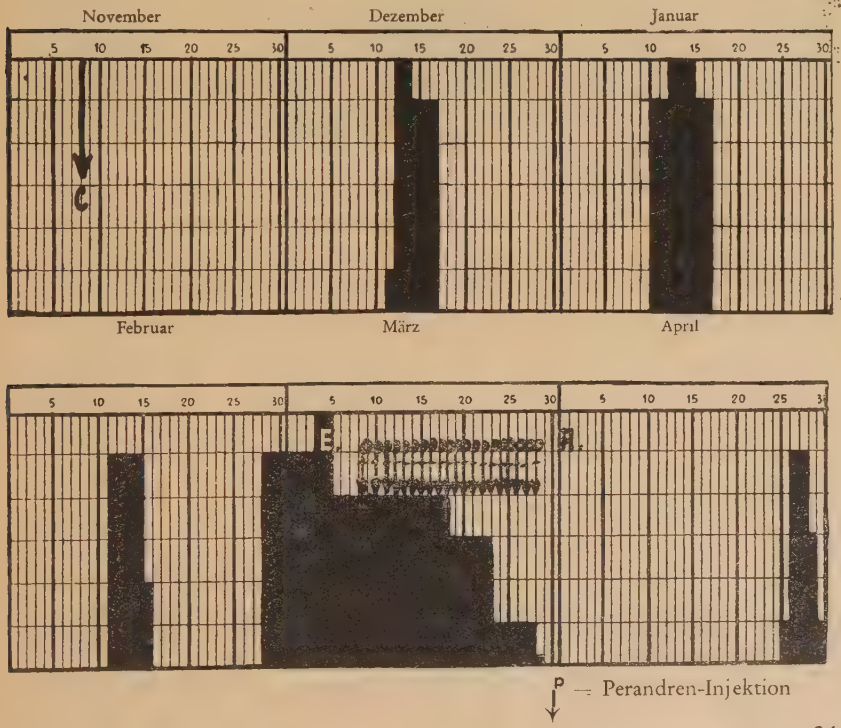
A. Z.: o. B.

J. L.: Wegen starken Blutungen wurde am 8. 11. 44 eine Curettage vorgenommen. Die histologische Untersuchung ergab eine glandulaer-cystische Hyperplasie. Seither hatte Patientin keine Zwischenblutungen mehr und regelmässige, z. T. starke und verlängerte Perioden. Am 28. 2. 45 traten plötzlich starke, wässerige Blutungen, später Koagula auf. Die Haemorrhagie dauerte an.

Therapie: Vom 9. bis 29. 3. wurden je 25 mg a. H. (Perandren) pro Tag, insgesamt 16 Injektionen gemacht (total 400 mg). Diese Injektionen führen zu Heilung und Sistieren der Blutung.

Patientin wird am 31. 3. geheilt entlassen.

Blutungskurve:



Fall 6.

G.L., 39 J., Hausfrau, verheiratet, J. Nr. 1554/46. Sp. Eintr.: 18. 8. 46.

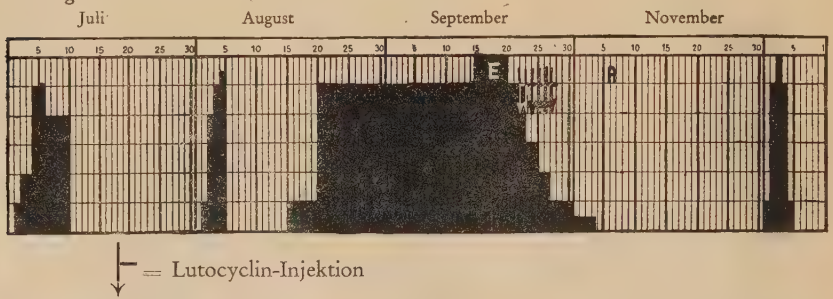
Als Kind hatte Patientin Masern. 1945 Phlebitis. 1942 Strumektomie. Menarche mit 14 Jahren, Menses alle 24 Tage, Dauer 3 bis 4 Tage, stark. 1927 normale Geburt.
L.M. 5. 7. 47.

A. Z.: o. B. Fettleibigkeit. Varicositas.

J. L.: Anfang Juni traten Blutungen auf. Diese dauerten mehrere Tage. Wegen fraglicher Endometritis wird Patientin ins Spital eingewiesen. Die Blutungen kamen aber bereits durch Bettruhe zum Stehen, weshalb Patientin wieder entlassen wird.
Am 22. 7. treten neuerdings starke Blutungen auf, weshalb wieder ein Spitalaufenthalt notwendig wird.

Therapie: Vom 22. 8. bis 28. 8 werden je 6 Injektionen à 10 mg ClH (Lutocyclin) und 150 mg a. H. (Perandren) verabreicht (total 60 mg Lutocyclin und 150 mg Perandren). Die Blutungen nehmen bereits nach den ersten Injektionen ab und sistieren vollständig am 3. 9.
Patientin kann am 6. 9. geheilt entlassen werden.

Blutungskurve:



= Lutocyclin-Injektion

Von insgesamt 31 Fällen mit glandulaer-cystischer Hyperplasie konnte 22 mal mit der Sexualhormonbehandlung eine Heilung erzielt werden. Dies entspricht einem Heilungserfolg von 70 %. Die Ergebnisse mit den einzelnen Hormonen sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst:

	mit Erfolg	ohne Erfolg	Total
mit FH	12	3	15
mit ClH	2	1	3
mit a. H.	3	4	7
mit ClH + a. H.	1	1	2
mit FH + ClH	4	0	4
	22	9	31

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurden die oestrogenen Hormone bei der Behandlung der glandulaer-cystischen Hyperplasie am häufigsten und erfolgreichsten verwendet. Es wurden durchschnittlich 2 × 5 bis 6 × 5 mg FH verabreicht.

Sehr gute Resultate zeitigte auch eine kombinierte Therapie mit FH und Progesteron. Hier wurden gleichzeitig durchschnittlich während 3 Tagen je 5 mg FH und 10 mg ClH injiziert.

Die Therapie mit a. H. führte in drei Fällen zur Heilung. Der Nachteil ist hier, dass sehr hohe Dosen verabreicht werden müssen, die Behandlung also länger dauert und teurer zu stehen kommt.

In 9 Fällen genügte die Hormonbehandlung nicht. Der Grund bei 7 von diesen 9 Misserfolgen liegt wohl darin, dass die hormonale Behandlung ungenügend lange durchgeführt wurde. Nach *Kaufmann* soll durch das ClH eine Transformation und nachträglich ein Ausstossen der Schleimhaut bewirkt werden. Klinisch können nach dem gleichen Autor zwei Typen unterschieden wenden: Beim ersten besteht ein blutungsfreies Intervall, während beim zweiten die Blutung unter der Behandlung zuerst abnimmt, um dann wieder zuzunehmen, bevor sie vollkommen steht. Man darf sich also bei der Hormontherapie durch diese verstärkte Blutung nicht irreführen lassen. In den andern zwei Fällen handelte es sich nicht nur um eine glandulaer-cystische Hyperplasie, sondern daneben auch um eine Adenomyosis uteri oder eine Endometritis uteri int. Nach *Wenner* lässt sich die Adenomyosis klinisch nicht ohne weiteres diagnostizieren. *Wenner* und *Joël* beschrieben den Verlauf solcher Fälle wie folgt: Die Patientinnen kommen wegen einer Blutung zur Behandlung. Die hormonale Therapie versagt. Die Curettage ergibt dann die Diagnose: glandulaere Hyperplasie. Bei Recidiven versagt die hormonale Behandlung wieder und man entschliesst sich, wenn die Frauen noch jünger sind und die Kastration nicht in Frage kommt, zur Uterusamputation. Es stellt sich dann eine Endometriosis int. heraus.

Dieses Zusammentreffen ist also gar nicht selten, und man muss immer daran denken, wenn die Hormonbehandlung versagt.

3. Der Abortus imminens.

Von Abortus imminens oder drohendem Abort spricht man, wenn bei geschlossenem Zervikalkanal entweder Blutungen oder Wehen oder beide vorhanden sind. Bestehen nur Uteruskontraktionen, so ist die Diagnose manchmal schwierig, weil krampfartige Schmerzen auch von allen andern Unterleibsorganen ausgehen können. Die Wehen sind in den ersten drei Monaten meistens nur gering und äussern sich als unklare Kreuz- oder Unterleibsbeschwerden (Käser).

Tritt nun bei einer Frau die vorzeitige Schwangerschaftsunterbrechung gehäuft auf (mindestens 3 Aborte ohne normale Geburt), so spricht man von *habituellem* Abort.

Die Ursachen des Abortes verteilen sich auf zwei grosse Gruppen: pathologische Zustände des mütterlichen Organismus und pathologische Zustände des Eies (Stoeckel, Käser).

Die *mütterlichen* Abortursachen sind nach *Käser* kurz zusammengefasst folgende:

a) Die Endometritis decidualis, die ascendierend (Gonorrhoe), descendierend (Salpingitis) oder metastasierend (Angina, Typhus, Pneumonie, etc.) entstehen kann.
b) Behinderung des Uteruswachstums und Raummangel, wie bei Retroflexio uteri gravidi und Totalprolaps, Hypoplasie, Missbildungen. sowie bei Entzündungen in der Umgebung des Uterus.
c) Innersekretorische Störungen (Verminderung oder Fehlen des C1H)
d) Mangelzustände (Vitaminmangel, etc.).
e) Akute und chronische Infektionskrankheiten.
f) Herz-, Nieren- und Stoffwechselkrankheiten.
g) Traumen.
h) Intoxikationen und ev. allergische Faktoren.
i) Pathologische Nidation (wie bei Placenta praevia).

Bei den *ovulären* Abortursachen kann es sich um pathologische Zustände des ganzen Eies oder einzelner Teile handeln. Diese Fehleier, auch Molen genannt, werden je nach makroskopischem und mikroskopischem Verhalten in mehrere Untergruppen eingeteilt, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Ein Fortbestehen der mütterlichen oder ovariellen Ursachen bedingt wiederholte oder habituelle Fehlgeburten.

Im Prinzip ist der Abortus imminens aufhaltbar. Die Prognose für den Einzelfall kann jedoch nie bei der ersten Untersuchung gestellt werden, da ja der Zustand des Eies und der Grad seiner Ablösung unbekannt sind. Die Blutung kann als erster oder letzter Akt eines Abortus auftreten. Ihre Stärke spielt für die Prognose keine ausschlaggebende Rolle. So kann das Ei nach einmaliger starker Haemorrhagie weiterwachsen, anderseits kann der Blutverlust bei bereits abgestorbener Schwanger-

schaft nur gering sein. Die Aussichten bei grosser Blutung sind aber schlechter, da zwischen ihr und dem Grad der Ei-Ablösung natürlich ein enger Zusammenhang besteht. Ungünstig sind die Aussichten bei langdauernder Blutung, hauptsächlich bei Abgang von älterem schwärzlichem Blut, obwohl man immer Überraschungen erlebt (Käser). Ernster als die Blutungen sind die Wehen zu beurteilen. Dies besonders dann, wenn sie regelmässig über längere Zeit bestehen und auch auf eine geeignete Therapie nicht zum Stillstand kommen. Die Fehlgeburt ist dann im allgemeinen nicht mehr aufhaltbar.

Die Behandlung des Abortus imminens soll solange auf die Erhaltung der Schwangerschaft gerichtet sein, als nicht eindeutige Zeichen für die Unaufhaltbarkeit der Fehlgeburt vorhanden sind (Käser). Voraussetzung einer erfolgreichen Abortus imminens-Therapie sind körperliche und geistige Ruhe auch noch mehrere Tage nach Sistieren der Blutung. Sämtliche Einwirkungen, die den Uterus zu Kontraktionen reizen, sind von der Frau fernzuhalten. Die Patientin gehört ins Bett. Durch Diät und leichte Abführmittel soll für eine geregelte Darmtätigkeit gesorgt werden, weil die intraabdominelle Druckerhöhung beim Pressen die Blutungsneigung verstärkt. Dickdarmwirksame Abführmittel und Rizinusöl sind wegen ihrer gleichzeitigen Wirkung auf den Uterus kontraindiziert. Auch nach Beendigung der absoluten Bettruhe ist noch über längere Zeit körperliche Schonung nötig (Käser). Neben dieser passiven Schonung wird der Uterus durch aktive medikamentöse Behandlung ruhig gestellt. Das erfolgreichste Mittel dazu ist nach *Koller, Käser,* u. a. das ClH, das in Mengen von 10 mg täglich (am besten bei 2-maliger Injektion von 5 mg) gegeben werden soll. Nach *Beclère* soll hier das ClH nicht nur den Uterus ruhig stellen, sondern auch die Lebensfähigkeit, Nidation und Fixation des befruchteten Eies fördern.

Es ist zweckmässig, später noch für einige Zeit eine perlinguale ClH-Therapie mit 5 bis 10 mg täglich anzuschliessen. Unterstützt wird das Luteohormon durch Vitamin E, dreimal täglich eine Tablette zu 10 mg (Wenner, Ludwig, u. a.). Die Wirkungsweise dieses Vitamins ist noch wenig abgeklärt. Möglicherweise stimuliert es das ClH oder erhöht die Wirkung des Gelbkörperhormons (Käser). Ebenfalls eine ruhigstellende Wirkung haben Opiate, Belladonna und Papaverin, während Morphium wegen seiner fakultativ wehenerregenden Wirkung nicht angewendet werden soll (Koller).

Im Gegensatz zu dieser *aktiven* Behandlung des Abortus imminens ist diejenige des habituellen Abortus vor allem eine *prophylaktische*. Sie kann in seltenen Fällen kausal sein, wo eine mütterliche Ursache zu eruieren ist oder symptomatisch (Käser). Einer kausalen Therapie zugängliche Abortursachen sind besonders die Lues, Hypoplasia uteri und die Retroflexio. Viel häufiger kommt die symptomatische Behandlung zur Anwendung, die sich im wesentlichen mit derjenigen des Abortus imminens deckt. So sollen nach *Koller*, *Käser*, u. a. grosse Anstrengungen, wie Erschütterungen, Aufregungen, usw. vermieden werden, insbesondere zur kritischen Zeit, Ende zweiter bis anfangs vierter Monat. Zur Zeit des Menstruationstermins soll die Frau wegen der erhöhten Wehenbereitschaft einige Tage das Bett hüten. Unterstützt wird diese Behandlung durch eine prophylaktische Vitamin E- (3 mal 10 mg täglich) und ClH-Therapie (3 mal 5 mg wöchentlich), die in der Schwangerschaft möglichst früh einsetzen soll. Diese Behandlung soll mindestens bis zum 4. Monat andauern. Beim habituellen partus immaturus entsprechend länger.

Anschliessend folgt die Beschreibung von 4 Fällen mit Abortus imminens, die hormonal behandelt wurden.

Fall 7.

R. N., 32 J., Köchin, verheiratet, J. Nr. 364/47. Sp. Eintr.: 24. 2. 47:

Patientin machte als Kind Masern und Diphterie durch. 1936 Tonsillektomie, 1937 Appendektomie. 1945 Myom-Operation im Frauenspital.

Menarche mit 15 Jahren, Menses alle 28 Tage, Dauer 6 bis 7 Tage, sehr stark. Während Periode Migräne.

1942 normale Geburt.

L. M. 9. 12. 1946.

J. L.: Seit einigen Tagen hat Patientin starke Unterleibsschmerzen und leichte vaginale Blutungen.

A. Z.: o. B.

Genitalstatus: Cervix liegt tief unten. Muttermund geschlossen. Uterus vergrössert, entsprechend dem 3. Schwangerschaftsmonat. Ca. 3 Querfinger über Symphyse.

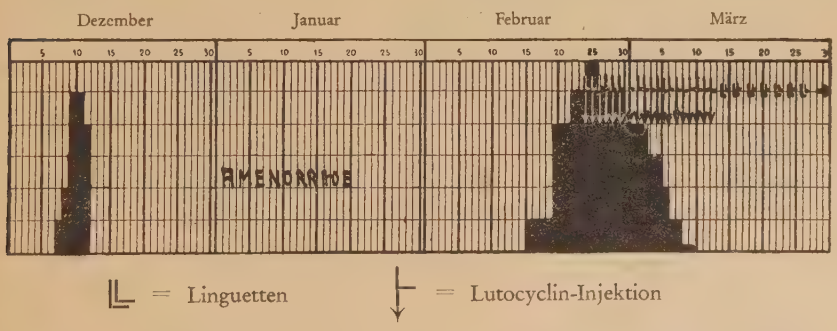
Diagnose: Abortus imminens.

Therapie: Es wird sogleich mit der Lutocyclintherapie begonnen. Vom 24. 2. bis 12. 3 (19 Tage) werden täglich 2 Injektionen zu 5 mg Lutocyclin gemacht (total 190 mg). Vom 13. 3. an erhält Patientin täglich 2 bis 3 Lutocyclin-Linguetten. Dauermedikation.

Die Blutungen nehmen nach den ersten Injektionen bereits wesentlich ab, sistierten jedoch erst am 11. 3. vollkommen. Die Schwangerschaft konnte erhalten werden. Patientin wurde am 24. 3. entlassen.

Geburt am 24. 8. 1947.

Blutungskurve:



Fall 8.

W.H., 24 J., Hausfrau, verheiratet, J.Nr. 417/47. Sp. Eintr.: 4. 3. 47.

Als Kind hatte Patientin Masern und Angina.

1943 Extrauteringravidität.

Menarche mit 15 Jahren, Menses alle 4 Wochen, Dauer 3 bis 4 Tage, selten Krämpfe.

1945 normale Geburt.

L.M. 28. 12. 1946.

A.Z.: o. B.

J.L.: Patientin fühlte sich schwanger. Der Verlauf der Schwangerschaft war anfänglich normal. Plötzlich im März kam es zu geringen Blutungen, Brechreiz und Krämpfen. Wurde deshalb am 4. 3. eingewiesen.

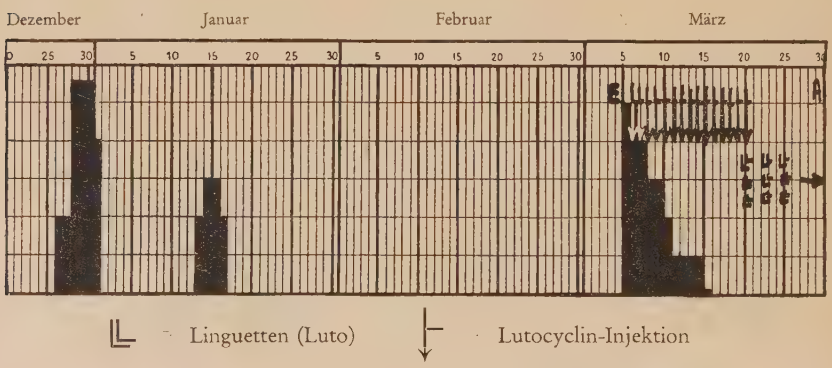
Diagnose: Abortus imminens.

Therapie: Vom 5. 3. bis 20. 3. erhielt Patientin während 16 Tagen je 2 Injektionen CIH à 5 mg, total 160 mg. Die Blutungen sistierten nach der 15. Injektion. Auch die übrigen Beschwerden gingen zurück. Vom 20. 3. bis 28. 3. wurden ferner täglich 3 mal Linguetten verabreicht.

Die Schwangerschaft konnte erhalten werden.

Patientin wurde am 29. 3. entlassen. Sie gebar im September zu Hause.

Blutungskurve:



Fall 9.

H.M., 25 J., Hausfrau, verheiratet, J. Nr. 1861/45. Sp. Eintr.: 5. 12. 45.

Patientin war nie ernstlich krank.

Menarche mit 14 Jahren, Menses alle 4 Wochen, Dauer 5 Tage, stark.

Zwei normale Geburten 1941 und 1944. Abort im 3. Monat 1943.

L.M. 29. 9. 45.

J.L.: Am 29. September hatte Patientin letzte Menses. Im November traten plötzlich leichte Blutungen auf. Der beigezogene Arzt diagnostizierte einen drohenden Abort. Nachdem die starken Krämpfe und Schmerzen trotz Bettruhe nicht zurückgingen, wurde sie ins Spital eingewiesen.

Genitalstatus: Uterus anteflektiert, gross, weich, gravida mensis III. Rechte Adnexe druckempfindlich.

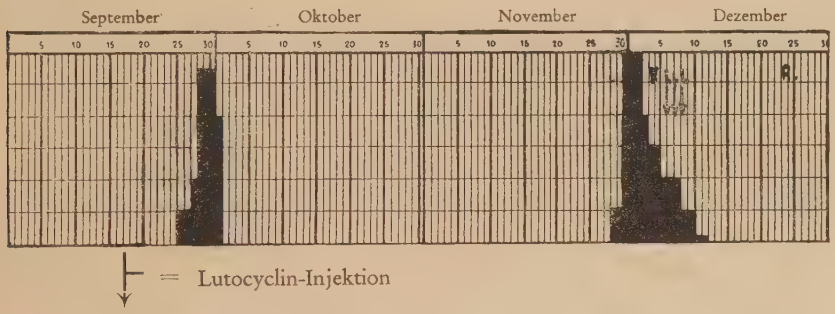
Diagnose: Abortus imminens.

Therapie: Während 3 Tagen werden täglich je 10 mg ClH (Lutocyclin) total 30 mg verabreicht. Die leichten Blutungen und Krämpfe nahmen sogleich ab. Die Gravidität konnte erhalten bleiben.

Patientin wird am 24. 12. geheilt entlassen.

Geburt am 19. 7. 1946.

Blutungskurve:



Fall 10.

P. J., 35 J., Hausfrau, verheiratet, J. Nr. 11/47. Sp. Eintr.: 6. 11. 46.

Als Kind hatte Patientin Pertussis. Später Pleuritis, Pyelitis, Phlebitis. 1945 Endometritis und Adnexitis post abortum. 1945 war sie im Frauenspital wegen Vaginalprolaps, Retroflexio uteri. Es wurde eine Colporaphia anterior et posterior gemacht.

Menarche mit 15 Jahren, Menses alle 6 bis 7 Wochen, Dauer 5 Tage, stark.

1943 normale Geburt. 1945 Abortus im 3. Monat

L. M. 8. 9. 46.

A. Z.: o. B.

J. L.: Letzte Periode am 8. September 1946. Vor 5 Wochen Wallungen, Kreuzschmerzen, Übelkeit. Positiver AZR. In der Zwischenzeit hatte Patientin eine eintägige Blutung. Vor 6 Tagen spärliche Blutungen und Krämpfe. Wurde deshalb ins Spital eingewiesen.

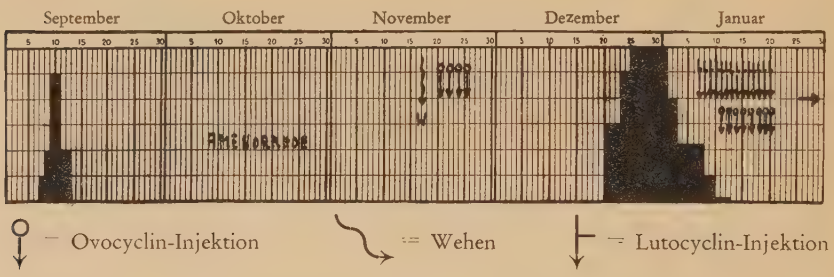
Diagnose: Abortus imminens.

Therapie: Vorerst wurde absolute Bettruhe verordnet. Am 8. 11. traten starker Brechreiz und Krämpfe auf. Patientin erhielt 4 mal 1 mg FH (Ovocyclin). Die Beschwerden gingen vorbei. Am 23. 12. begann eine leichte Blutung. Diese dauerte an und wurde immer stärker. Es wurden deshalb vom 7. 1. bis 20. 1. 47 insgesamt 110 mg Progesteron (Lutocyclin) verabreicht. Gleichzeitig vom 11. 1. bis 20. 1. täglich 5 mg FH (Ovocyclin). Die Kreuzschmerzen, Krämpfe und leichten Blutungen gingen zurück. Ferner erhielt Patientin vom 20. 2. bis 7. 3. nochmals insgesamt 17 Injektionen à 5 mg C1H (Lutocyclin) total 85 mg.

Spitalentlassung am 7. 3. 47. Schwangerschaft konnte erhalten werden.

Geburt am 6. 7. 47.

Blutungskurve:



In 123 Fällen von Abortus imminens wurden mit verschiedenen Hormonpräparaten folgende Resultate erzielt.

	mit Erfolg	ohne Erfolg	Total
mit oestrogenen Hormonen	19	4	23
mit Corpus-luteum Hormon	68	8	76
mit Progest. + oestrog. H.	23	1	24
	110	13	123
Erfolgszahl in %	88	12	

Am häufigsten wurde hier das ClH therapeutisch verwendet, nämlich in 75 % der Fälle. In 89 % konnte Heilung erzielt werden. Es wurden täglich 2 Injektionen à 5 mg verabreicht. Nach Aufhören der Blutung wurden neben den Injektionen vor allem die Linguetten verwendet. In 16 Fällen wurden im Durchschnitt 40 Linguetten, täglich je 2 à 5 mg, mit gutem Erfolg gegeben.

Häufig konnte aber auch mit oestrogenen Hormonen die Schwangerschaft erhalten werden, nämlich in 19 von 23 behandelten Fällen, d.h. in 82 %. Das FH bewirkt wahrscheinlich eine Aktivierung des Corpus luteums und vielleicht eine Verlängerung der Progesteronwirkung. Es kommt ferner zu einem aktiven Wachstum des Uterus und Verminderung der Wehenbereitschaft in der Schwangerschaft.

Mit einer kombinierten ClH-FH-Behandlung konnte in 96 % der so behandelten Fälle die Fehlgeburt verhindert werden. Diese sehr guten Erfolge lassen sich durch die bereits beschriebenen Wirkungen der Hormone erklären.

4. Pruritus vulvae als klimakterische Ausfallserscheinung.

Das physiologische Aussetzen der Ovarialfunktion im Alter von 40 bis 50 Jahren bedingt eine vollständige Umstimmung des Organismus, die zu individuell sehr verschiedenen Störungen führen kann. Neben Wallungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, usw. beobachtet man in den Wechseljahren recht häufig auch den Pruritus vulvae.

Die Aetiologie des Pruritus vulvae ist noch nicht abgeklärt. *Wenner* nimmt an, dass diese Störungen von einem etwas raschen Ausfall der Ovarialtätigkeit und Hypophyse herrührt. *Guggisberg* glaubt an ovarielle Dysfunktionen und andere endokrine Störungen. Der Zusammenhang zwischen Pruritis vulvae mit der veränderten Ovarialtätigkeit ist jedoch noch wenig geklärt.

Man unterscheidet zwischen:

a) *essentiellem* Pruritus (dieser tritt vor allem, wie oben beschrieben, im Klimakterium und Menopause auf).
b) *symptomatischem* Pruritus (dieser kommt bei Diabetes, Fluor, Oxyuren, etc. vor).

Die Symptome des Pruritus vulvae bestehen in einem lästigen Jucken oder Brennen des Scheideneinganges, aber auch des unteren Teils der Scheide, der grossen Labien, des Dammes, der angrenzenden Schenkelflächen und des mons veneris. Das Jucken tritt spontan und häufig in der Bettwärme auf, aber auch nach seelischer Aufregung, körperlicher Anstrengung und Alkoholgenuss. Im Verlaufe der Prurituserkrankung kann es auch zu lokalen Veränderungen kommen. Man findet

zahlreiche, kleine, fadenförmige, papilläre Wucherungen (Guggisberg) am Scheideneingang und der Innenseite der kleinen Labien. Diese sind weicher als die spitzen Kondylome und stehen vereinzelt. Mit längerer Dauer des Leidens können verschiedene Komplikationen auftreten. Kratzen und Scheuern können Exkoriationen, Schwellungen und Infiltrationen der Vulva hervorrufen. In schweren Fällen sieht man Leukoplakien, weisslich bis grau aussehende Haut, die ihre Elastizität eingebüsst hat. Bei der Kraurosis vulvae handelt es sich um eine progressive sklerotische Atrophie der Cutis und Mucosa der Vulva, Schwund der kleinen Labien, des Präputiums, usw.

Die Behandlung soll nun darin bestehen, den plötzlichen Ausfall der Ovarialtätigkeit in einen allmählichen überzuführen. Den Pruritus vulvae zu behandeln ist sehr schwierig und die Hormontherapie führt nicht immer zum Erfolg. Oft wirken die a. H., manchmal die FH. Es ist aber noch nicht abgeklärt, warum in den einzelnen Fällen das eine Hormon und bei den andern das andere Heilung erzielt. Die hormonale Behandlung muss unterstützt werden durch kalte Waschungen und Salbenbehandlung. Heute wird ebenfalls die FH-Salbe (Ovocyclin) erfolgreich verwendet. Das FH hat hier eine sehr gute percutane Wirkung. Günstig wirkt oft auch die „Röntgenschwachbestrahlung". Neuerdings wird über gute Erfolge mit hohen Dosen Vitamin A berichtet (Guggisberg).

Anschliessend folgen noch 2 Fälle zur Illustration.

Fall 11.

M. A., 45 J., Haustochter, ledig, J. Nr. 171/45. Sp. Eintr.: 16. 1. 45.

Als Kind Drüsen- und Lungentbc. 1922 Appendektomie. Anschliessend hatte Patientin eine Peritonitis-Tbc und Knochentbc. Machte mehrmals Kuren, u. a. 3 Jahre in Leysin und 1 Jahr in Arosa. 1941 wegen Sehstörungen tuberkulöser Ursache in Davos. Menarche mit 16 Jahren, alle 4 Wochen, Dauer 4 bis 5 Tage. Im letzten halben Jahr sehr schwach, von 2 bis 3-tägiger Dauer.

Machte keine Schwangerschaften und Aborte durch.

I. L.: Seit 2 Jahren unerträgliches Jucken und Brennen an Vulva und After, meist nachts. Starke Rötung der Scheide und Oberschenkel. Wurde deshalb schon mit Salben und „Röntgenschwachbestrahlungen" behandelt. Beides jedoch ohne Erfolg. Wegen diesen unerträglichen Schmerzen wird Patientin ins Spital eingeliefert.

Diagnose: Pruritus vulvae.

Therapie: Vom 19. 1. bis 11. 2. werden insgesamt 16 Injektionen Perandren à 25 mg, (total 400 mg) verabreicht. Durch diese Injektionstherapie wird aber nur eine leichte Besserung erzielt. Am 9. 2. wird ferner eine FH-(Oestradiol)-Tablette unter die rechte Brust implantiert. Diese Behandlung zeitigt einen sehr guten Erfolg. Die subjektiven und objektiven Symptome gehen innert einigen Tagen vollkommen zurück. Patientin kann am 3. 3. geheilt entlassen werden.

Fall 12.

H.S., 55 J., Hausfrau, verheiratet, J. Nr. 343/46. Sp. Eintr.: 18. 2. 46.

War angeblich immer gesund. 1923 Verkürzung der Mutterbänder.
Menarche mit 15 Jahren, sei immer normal geregelt gewesen.
Klimax mit 53 Jahren. Seit 2 Jahren Klimakterium.
1918 und 1920 zwei normale Geburten.

J. L.: Seit 4 bis 5 Jahren leidet Patientin an Pruritus vulvae. Zuerst habe es stark genässt. Sie habe immer gerieben. Es wurden bereits erfolglos Salben, Bäder und Calzium verordnet.

Status: Vulva leukoplakisch, ekzematös. Portiounterfläche entzündet, gerötet, gestippt. Typische Vaginitis.

Therapie: Fs wird zuerst mit FH-Injektionen versucht. Während 3 Tagen werden total 15 mg verabreicht, jedoch ohne Besserung. Vom 23. 2. bis 3. 3. erhält Patientin deshalb 7 Injektionen zu 10 mg Perandren. Diese bewirken eine Besserung der subjektiven Beschwerden sowie Rückgang der Entzündung. Es werden anschliessend noch Linguetten verordnet, und zwar vorerst während 8 Tagen je 2 Linguetten täglich, später 4.
Patientin konnte am 30. 3. geheilt entlassen werden. Es wurden insgesamt 350 mg Perandren verabreicht.

Die Resultate, die in 15 Fällen von Pruritus vulvae erzielt wurden, sind folgende:

	mit Erfolg	Besserung	ohne Erfolg
mit Perandren	4	2	2
mit oestrogenen Hormonen	3	2	2
	7	4	4
Erfolge und Besserungen in %	46	27	27

Das a.H. wurde hier u.a. mit Erfolg therapeutisch verwendet. Dieses bewirkt eine Hemmung der Hypophyse und damit der g.H., die ja gerade im Klimakterium vermehrt sind. Ob nun das a.H. bei der Behandlung des Pruritus vulvae auf diese Weise wirkt, ist noch nicht nachgewiesen. In 8 mit a.H. (Perandren) behandelten Fällen konnte in 50 % Heilung und in 25 % Besserung erreicht werden. Es brauchte im Durchschnitt Gesamtdosen von 50 bis 400 mg a.H.

Bei anderen Patientinnen wurden die oestrogenen Wirkstoffe mit gutem Erfolg verwendet. Wir können hieraus die Schlussfolgerung ziehen, dass manchmal die oestrogenen, manchmal die androgenen Hormone zum Erfolge führen. Häufig ist dies eine Frage der Dosierung. Bis jetzt können wir keine Regel aufstellen. Es muss bald mit dem einen, bald mit dem anderen Hormon versucht werden.

IV. Zusammenfassung.

1. Es werden einleitend die Wirkungen und die therapeutischen Anwendungen der gonadotropen Hormone, des Follikelhormons, des Luteins und des androgenen Hormons besprochen. Die Bedeutung der gynaekologischen Hormontherapie ergibt sich daraus, dass 13,5% aller ins Frauenspital eingewiesenen Patientinnen auch mit Hormonen behandelt wurden.

2. Es wird anschliessend auf die Ursache und die verschiedenen hormonalen Behandlungsarten der Endometritis post partum aut abortum, der glandulaer-cystischen Hyperplasie, des Abortus imminens und des Pruritus vulvae eingegangen.

3. Bei 45 fraglichen Fällen von Endometritis konnte 29 mal durch die Hormontherapie allein eine Heilung erzielt werden, 16 mal musste eine Curettage ausgeführt werden, wobei es sich bei der histologischen Untersuchung zeigte, dass es sich 9 mal um einen Abortus incompletus handelte. Die Erfolge der hormonalen Behandlung bei der reinen Endometritis betragen also 80%.

4. Es wurden 31 Fälle mit glandulaer-cystischer Hyperplasie hormonal behandelt und zwar 22 mal mit und 9 mal ohne Erfolg. Die besten Resultate zeigte die Therapie mit Follikelhormon allein oder zusammen mit Corpus-Luteum-Hormon. Die Dosen an Follikelhormon betrugen 2×5 bis 6×5 mg Ovocyclin.

5. Bei 123 Fällen von drohendem Abort konnte mit Bettruhe und hormonaler Behandlung in 88% eine Heilung erzielt werden. Die besten Resultate wurden mit einer kombinierten Oestrogen-Luteinbehandlung erzielt.

6. In 15 Fällen von Pruritus vulvae zeigte die Hormontherapie in 46% eine Heilung, in 27% eine Besserung und in 27% keinen Einfluss. In einigen Fällen wirkte das androgene, in anderen das oestrogene Hormon besser, ohne dass die Ursache für diese Unterschiede erkennbar war.

An dieser Stelle sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Th. Koller meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen für die Hilfe und das freundlichst überlassene Patientenmaterial, sowie Herrn P.-D. Dr. med. O. Käser, Oberarzt, für die geistige Anregung und Hilfe bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit.

Literaturverzeichnis.

1. *Aschheim, S.:* Klin. Wschr. **7**, 1453 (1928)
2. *Allen, E.:* Anat. Rec. **39**, 315 (1928)
3. *Allen, E.:* Sex and Internal Secretion, Tindall & Co., London, 1939
4. *Allen und Doisy:* J. Am. med. Assoc. **81**, 819 (1929)
5. *Beclère, Cl.:* Diagnostic hormonal et traitements hormonaux en Gynécologie, Masson & Co., Paris, 1946
6. *Burri, G.:* Die Abortbehandlung an der Basler Frauenklinik, Diss., Basel, 1946
7. *Butenandt, A.:* Schweiz. med. Wschr. **76**, 1147 (1946)
8. *Clauberg, W.:* Die weiblichen Sexualhormone, Verlag Springer, 1940
9. *Deaneseley, R.:* Quart. J. Pharm. **8**, 651 (1935)
10. *Deaneseley und Parkes:* Lancet **230**, 837 (1936)
11. *D'Amour, F. E.:* Amer. J. Obstetr. **40**, 948 (1940)
12. *D'Amour, Fink und Livermann:* Amer. J. Obstetr. **37**, 940 (1939)
13. *Doisy, E.:* J. Am. med. Assoc. **94**, 1523 (1930)
14. *Engle, E. T.:* Arch. Gynäk. **166**, 140 (1938); Endocrynology Am. **16**, 506 (1932)
15. *Fevold, H. L.:* Endocrinology Am. **24**, 435 (1939)
16. *Fevold und Hisaw:* Am. J. Physiol. **104**, 710 (1933); Am. J. Physiol. **109**, 655 (1934)
17. *Fries, K.:* Beitrag zur Kenntnis der glandulären Hyperplasie, Diss., Zürich, 1947
18. *Fosco, A. L.:* Mschr. f. Gebh. u. Gynäk. **116**, 36 (1943)
19. *Guggisberg, H.:* Lehrbuch der Gynäkologie, Verlag Karger, 1947
20. *Horner, S.:* Zbl. Gynäk. 1938, Nr. 12
21. *Hamblen, E. L.:* Endocrinology of women, 1947
22. *Hamblen und Ross:* Am. J. Obstetr. **31**, 14 (1936)
23. *Joël, C.:* Mschr. f. Gebh. u. Gynäk. 1945, Nr. 119
24. *Koller, Th.:* Schweiz. med. Jahrbuch, 1943; Lehrbuch der Geburtshilfe, Verlag Karger, 1947; Schweiz. med. Wschr. 1932, Nr. 41
25. *Koller und Anderes:* Schweiz. med. Wschr. 1942, Nr. 1
26. *Käser, O.:* Lehrbuch der Geburtshilfe, Verlag Karger, 1947
27. *Kido, J.:* Z. Gynäk. **26**, 1551 (1937)
28. *Ludwig, F.:* Schweiz. med. Wschr. 1939, Nr. 23
29. *Müller, C.:* Schweiz. med. Wschr. 1946, Nr. 28
30. *Müller und v. Wattenwyl:* Schweiz. med. Wschr. 1946, Nr. 32
31. *Miescher und Gasche:* Helv. Phys. et Pharm. acta 1944, Nr. 2
32. *Miescher und Gasche:* Schweiz. med. Wschr. 1942, Nr. 10
33. *Nathanson und Towne:* Endocrinologie, No. 25 (1939)
34. *Navratil, E.:* Wien. Klin. Wschr. **57**, 172 (1944)
35. *Neuweiler, W.:* Gynäk. Diagnostik 1946; Praxis (Schw.) **31**, 133 (1942)

36. *Parkes und Hill:* John Hopkins Bull. **48**, 362 (1931)
37. *Phillipp, E.:* Z. Gynäk. **38**, 2386 (1929); Z. Gynäk. **8**, 450, (1930)
38 *Simon und Ullmann:* A clinical study of 105 Patients treated with Oestrogen and Progesteron, Med. J. of Connecticut, 1942, Nr. 12
39. *Streit, E.:* Z. Gynäk. 1938, Nr. 23; Z. Gynäk. **63**, 1504 (1939)
40. *Soecken, G.:* Z. Kinderheilkunde **53**, 339 (1932)
41. *Simmonet, F.:* L'Hormone folliculaire, Paris, Masson & Co., 1937
42. *Schroeder, E.:* Arch. f. Gynäk. 104 (1905); Z. f. Gynäk. **49** (1920)
43. *Smith, P. E.:* Am. J. Anat. **40**, 159 (1927)
44. *Smith und Leonhard:* Anat. Rec. **58**, 145 (1934)
45. *Smith und Smith:* Proc. Soc. exp. Biol. u. Med. **30**, 918 (1933)
46. *Trietze, F.:* Gebh. u. Frauenheilkunde, 486 (1939); Arch. Gynäk. 1938
47. *Varangot, J.:* Hormonthérapie gynécologique, Masson & Co. Paris, 1946
48. *Verzàr, F.:* Lehrbuch der Inneren Sekretion, Verlag Ars Medici, 1938
49. *v. Wattenwyl, H.:* Schweiz. med. Wschr. 1943, Nr. 28; Schweiz. med. Wschr. 1943, Nr. 22
50. *v. Wattenwyl, Wenner, Joël:* Schweiz. med. Wschr. 1943, Nr. 5
51. *Wenner, R.:* Schweiz. med. Wschr. 1940, Nr. 13; Schweiz. med. Wschr. 1941, Nr. 21; Praxis 1943, Nr. 44; Schweiz. med. Wschr. 1941, Nr. 26; Schweiz. med. Wschr. 1942, Nr. 21; Helv. med. acta 1944, Nr. 11; Schweiz. med. Wschr. 1946, Nr. 47; Schweiz. med. Wschr. 1940, Nr. 19; Schweiz. med. Wschr. 1940, Nr. 13; Helv. med. acta 1941, Nr. 8; Schweiz. med. Wschr. 1947, Nr. 40 / 41
52. *Winkler, H.:* Dtsch. med. Wschr. 1942, Nr. 10
53. *Zondek, B.:* Klin. Wschr. **7**, 1404 (1928); Endocrinology **5**, 427 (1929); Arch. Gynäk. **114**, 133 (1930); Hormone des Ovariums und Hypophysenvorderlappens, 2. Aufl., Wien, Springer, 1935